Postverlagsort Berlin

41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING HEIDELBERG
H. K. MÜLLER BONN
E. SCHRECK ERLANGEN

163. BAND, 6. (SCHLUSS-)HEFT

MIT 28 TEXTABBILDUNGEN UND EINEM PORTRÄT

(ABGESCHLOSSEN AM 16. OKTOBER 1961)

BOSTON
NOV 14 1961
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1961

Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.

Preis DM 24.60

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag
Heidelberg 1, Postfach 3027
Fernsprecher 27901, Fernschreibnummer 04-61723
Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301, Fernschreibnummer 01-83319

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

163. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 6. (Schluß-)Heft

Seite

Hruby, K., Karl Lindner 1883—1961 489

Papapanos, G., F. Trichtel und R. Papapanu, Über den Penicillinspiegel im Kammerwasser und Glaskörper nach subconjunctivaler, retrobulbärer und iontophoretischer Zufuhr von Penicillin G und V 493

Blatt, N., Biochemische und klinisch experimentelle Versuche zur Frage der intraocularen Eisensplittertoleranz 501

Molnár, L., Einige Bemerkungen zur „Actio praeventiva antistrabismatica" von Karpowicz auf Grund unserer Refraktionsuntersuchungen an Frühgeborenen und Säuglingen. Mit 1 Textabbildung 518

Tiburtius, H., und E. Krokowski, Über Versuche, die Entstehung der Röntgenkatarakt des Kaninchens auf cellulartherapeutischem Wege zu beeinflussen. Mit 7 Textabbildungen 527

Kahán, A., und M. Nagy, Stäbchen- und Zapfenwirkung von Fischhypophysen-Implantationen bei Retinitis pigmentosa und Maculadegenerationen. Mit 3 Textabbildungen 547

Denden, A., Über eine Zwischenform von Achromaten und Monochromaten, bestimmt durch das ERG. Mit 5 Textabbildungen 555

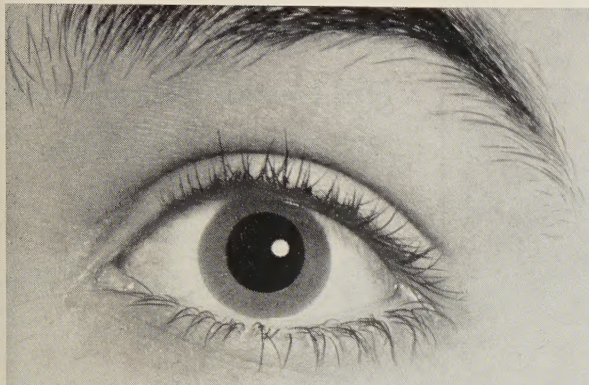
Alberth, B., Verhinderung einer Vascularisation der transplantierten Hornhaut mittels peroral verabreichten Prednisolons. Mit 10 Textabbildungen 562

Alberth, B., und I. Lampé, Neue Beobachtungen über den Zusammenhang der Verringerung des Seh- und Hörvermögens an Patienten mit Degeneratio pigmentosa retinae. Mit 2 Textabbildungen 575

Laue, H., Berichtigung zur Arbeit „Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht" . . 579

Autorenverzeichnis 580

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.



Aquamycetin

AUGENTROPFEN

Sichere Wirkung auf die grampositiven und gramnegativen augenpathogenen Bakterien · Kleinste Resistenzquote · Auch bei längerem Gebrauch subjektiv und objektiv bestens verträglich · Unauffällige Anwendung · Keine Sichtbehinderung.

Klare, stabile wässrige Lösung von 1% Chloramphenicol mit Boratpuffer · Steril abgefüllt, bleibt auch im Anbruch keimfrei.

Aquamycetin
Augentropfen
Guttiole zu 10 ccm
DM 2.20

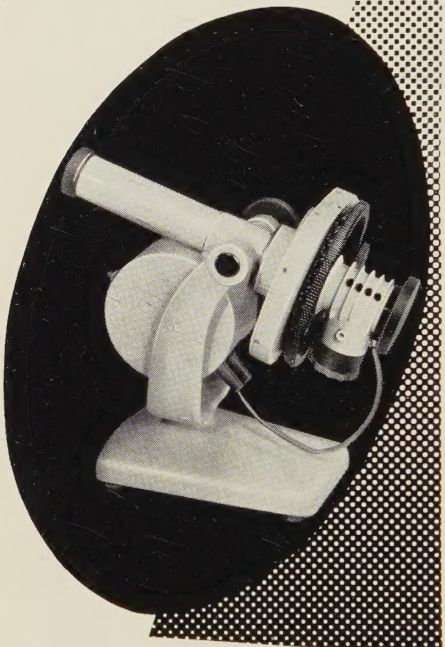
Literatur und Muster auf Anforderung

DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik **KONSTANZ**

MÖLLER

JDEMVISUS

SEHZEICHENPROJEKTOR



Der JDEMVISUS

nach Prof. Dr. Dr. Schober

ermöglicht bei der subjektiven Augenprüfung ein rasches und sicheres Erkennen von Sehleistung und Sehschärfe.

J·D·MÖLLER·OPTISCHE WERKE
G·M·B·H·WEDEL IN HOLSTEIN

Die Idee der Universität

Für die gegenwärtige Situation entworfen von

KARL JASPERS, Basel,
und KURT ROSSMANN, Heidelberg

VIII, 250 Seiten 8°. 1961. DM 12,—

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung. Von KARL JASPERS: Das Bild der Universität · Die Idee der Universität. Von KARL JASPERS: Vom Wesen der Wissenschaft. Die Aufgaben der Universität. Die Einrichtung der Universität. Die Daseinsvoraussetzungen der Universität · Von der Notwendigkeit, den Bedingungen und den Möglichkeiten der deutschen Universitätsreform. Von KURT ROSSMANN: Die Universität als geistige Mitte der Wissenschaftsorganisation. Die Struktur von Forschung und Lehre in der künftigen Universität. Die Struktur von Hierarchie und Verwaltung in der künftigen Universität. Die mögliche Verwirklichung der Universitätsreform · Bibliographische Hinweise.

SPRINGER-VERLAG
BERLIN·GÖTTINGEN
HEIDELBERG

on Ophthalmologen für
phthalmologen

worfen und getestet:

RALOC Nadel-Faden-Kombinationen
handgeschliffener Micro-Spitze
ophthalmologische Nähte

m äußeren Bogen schneidend
ichter Einstich
latter Durchstich
ewebeschonend

HICON GmbH Hamburg 39

THICON *Fortschritte für die Chirurgie*

Lehrbuch der inneren Medizin

Bearbeitet von zahlreichen Fachgelehrten

Herausgegeben von

Professor Dr. Ludwig Heilmeyer,

Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.

Zweite Auflage

Mit 274 Abbildungen, davon 49 farbigen. XXVI, 1481 Seiten Gr.-8°. 1961.

Ganzleinen DM 88,—

INHALTSÜBERSICHT

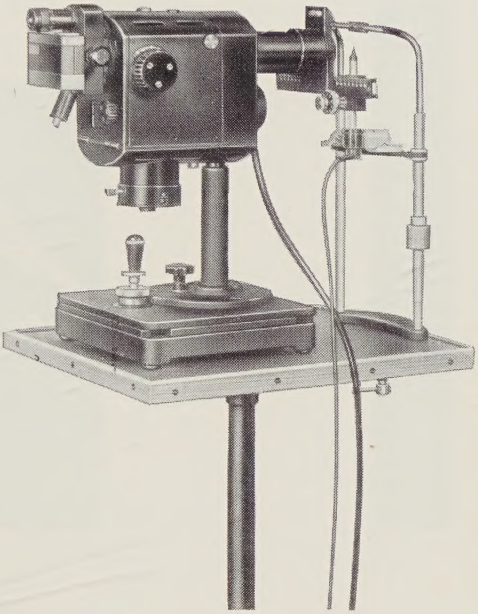
Grundlagen der Heilkunde. Von L. Heilmeyer, Freiburg i. Br. · Allgemeine Grundregeln des ärztlichen Verhaltens am Krankenbett. Von G. Clauser, Landhaus Umkirch bei Freiburg i. Br. · Infektionskrankheiten. Von K. Wurm, Höchenschwand, und A. M. Walter, Wuppertal · Die Tuberkulose. Von W. Schaich, Luisenheim über Müllheim/Baden · Die rheumatischen Erkrankungen. Von L. Heilmeyer und W. Müller, Freiburg i. Br. · Klinische Cancerologie. Von P. Obrecht, Freiburg i. Br. · Blut und Blutkrankheiten. Von L. Heilmeyer, Freiburg i. Br., und H. Begemann, München · Krankheiten des Herzens und der Gefäße. Von H. Reindell, Freiburg i. Br., und H. Klepzig, Königstein i. Ts. · Krankheiten der Atmungsorgane. Von J. Frey, Frankfurt a. M. · Krankheiten der Verdauungsorgane. Von H. A. Kühn, Lübeck · Krankheiten der Niere, des Wasser- und Salzhaushalts, der Harnwege und der männlichen Geschlechtsorgane. Von J. Frey, Frankfurt a. M. · Krankheiten des endokrinen Systems und der Stoffwechselfunktion. Von L. Weissbecker, Karlsruhe · Allergie und allergische Reaktionen. Von L. Kerp, Freiburg i. Br. · Durch physikalische Umweltfaktoren bedingte innere Erkrankungen. Von H. Schubothe, Freiburg i. Br. · Vergiftungen. Von H. Schubothe, Freiburg i. Br. · Vegetative Störungen und klinische Psychotherapie. Von G. Clauser, Landhaus Umkirch bei Freiburg i. Br. · Die Erkrankungen des Nervensystems. Von I. von Hattingberg, Bad Rothenfelde · Sachverzeichnis

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

RETINOPHOT

Netzhautkamera mit Elektronenblitz

für ausgezeichnete Aufnahmen
des Augenhintergrundes
auf Farb- oder Normalfilm
effektive Belichtungszeit 1/250 s
Vergrößerung 2,8 ×
Aufnahmefeld ca. 28°
Pupillenerweiterung
nur noch auf 5,5 mm



JENOPTIK JENA GmbH

Aus unserem Lieferprogramm:

Augenarztbesteck • Handophtalmoskop • Pyramiden-Gonioskop nach van Beuningen • Instrumententisch mit Öldruckhochstellung • Doppel-Instrumententisch • Ophthalmometer • Koinzidenz-Refraktometer nach Prof. Hartinger Projektions-Perimeter • Registrier-Adaptometer nach Prof. Hartinger • Spiegel-Exophthalmometer nach Hertel • Handleuchte • Stirnleuchte • Doppelprisma nach Herschel • Scheitelbrechwertmesser • Augenabstandsmesser • Keratometer • Zentriskop • Nahsichtprüfgerät • Dreispiegelhaftglas

Verlangen Sie bitte Druckschriften 60/E

Vertrieb für die Bundesrepublik

Werner Jähnert, Göttingen

Weender Landstraße 6 - Hochhaus

Generalvertretung der optischen Werke JENA

aus JENA

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

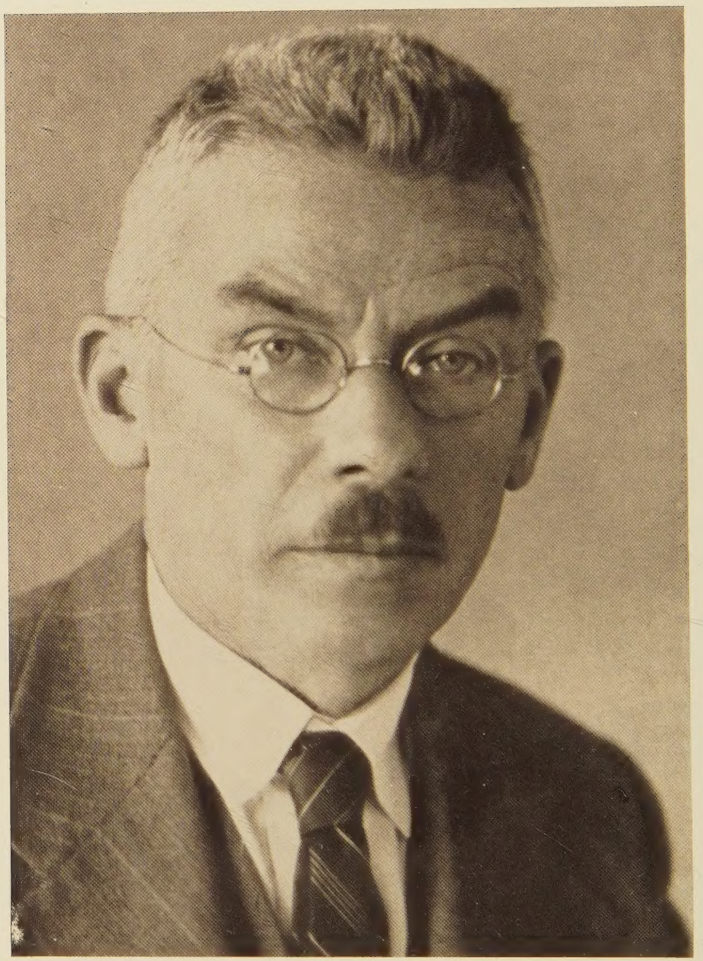
PARAXIN®-

AUGENSALBE

boehringer

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim



Karl Lindner 1883—1961

Graefes Archiv
Band 163 (1961)

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 489—492 (1961)

Karl Lindner

1883—1961

Karl Lindner ist am 12. Mai 1961 während der 6. Jahrestagung der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft in Salzburg am Vortragspult inmitten seiner Kollegen, Freunde und Schüler plötzlich gestorben.

Der Verewigte wurde am 19. Jänner 1883 als Sohn eines Stockfabrikanten in Wien geboren. Er besuchte das Mariahilfer-Gymnasium in Wien und studierte an der medizinischen Fakultät der Wiener Universität; ein Semester verbrachte er an der Sorbonne in Paris. Am 29. November 1907 wurde er in Wien zum Doktor der gesamten Heilkunde promoviert und trat zu Beginn des Jahres 1908 an der von Ernst Fuchs geleiteten 2. Wiener Universitäts-Augenklinik, einem internationalen Zentrum der Ophthalmologie, als Operationszögling ein. 1909 wird er zum Sekundararzt und 1912 zum Assistenten bestellt.

Für seine Arbeiten auf dem Gebiete der Trachomforschung wurde Lindner von der Ophthalmologischen Gesellschaft Heidelberg mit dem Welz-Graefe-Preis für die Jahrgänge 1911—1913 ausgezeichnet. 1916 erfolgte die Habilitation. Im ersten Weltkrieg finden wir Lindner als Militärarzt auf dem östlichen Kriegsschauplatz, wo er zweimal dekoriert wird. Nach seiner Habilitation verbleibt er bis 1923 im Verbande der von Friedrich Dimmer geleiteten Klinik. 1924 erhält er den Titel eines außerordentlichen Professors und wird mit der Leitung der Augenabteilung an der Wiener Allgemeinen Poliklinik betraut. 1927 erfolgt seine Berufung zum Vorstand der 2. Wiener Universitäts-Augenklinik und 1928 wird er zum Ordinarius ernannt.

In den vielen Jahren seiner Tätigkeit als Vorstand dieser Klinik hat Lindner eine Fülle von ärztlicher, wissenschaftlicher und erzieherischer Arbeit geleistet, die hier nur andeutungsweise gewürdigt werden kann. Sein Ruf brachte schwierige Fälle aus aller Herren Ländern nach Wien. Den aus seiner Schule hervorgegangenen Augenärzten waren bald Ansehen und Erfolg beschieden; von seinen Mitarbeitern erhielten 10 die venia legendi und alle 4 österreichischen Lehrstühle sind gegenwärtig mit ehemaligen Assistenten Lindners besetzt. Im Studienjahr 1948/49 war er Dekan der Wiener medizinischen Fakultät.

Am 30. September 1953 trat Lindner in den Ruhestand, nachdem er auf das Ehrenjahr verzichtet hatte. Aber es war kein Abschied,

sondern ein Auftakt zu neuer Aktivität. Lindner unternimmt große Auslandsreisen und wirkt verdienstvoll als Honorarprofessor in Kairo, am Gandhi Eye Hospital in Aligarh (Indien) und an der Universität Täbriz. Eine erste kardiale Attacke im Spätsommer 1958 mahnt ihn zu größerer Schonung. Er steht aber bis zuletzt seinen Kranken als Berater zur Verfügung, hält engen Kontakt mit seiner ehemaligen Klinik, publiziert, besucht wissenschaftliche Sitzungen und Kongresse und hält Vorträge.

Das wissenschaftliche Werk Karl Lindners umfaßt seine Monographie „Die Bestimmung des Astigmatismus durch die Schattenprobe mit Zylindergläsern" (1927), das Kapitel „Trachom" im Lehrbuche "The eye and its diseases" von C. Behrens, die Abschnitte „Operative Behandlung der Netzhautabhebung" und „Operationen des Glaskörperraumes" in der von R. Thiel redigierten ophthalmologischen Operationslehre, sein 1952 erschienenes Lehrbuch der Augenheilkunde und über 120 Einzelpublikationen aus den verschiedensten ophthalmologischen Gebieten. Die größte Zahl seiner Arbeiten befaßt sich mit bakteriologischen Themen, namentlich mit Fragen des Trachoms, des von ihm so bezeichneten Paratrachoms und der Topographie der Bindehautkeime. Er klärt an Hand von histologischen Schnitten und feucht fixierten Präparaten die Morphologie der Prowazekschen Einschlüsse und beschreibt die „freien Initialkörper". Er bemüht sich um eine haltbare Fundierung der Lehre von den infektiösen Bindehautentzündungen und widmet diesen Fragen auch ein ausführliches Kapitel seines Lehrbuches, „damit wenigstens in *einem* deutschen Lehrbuche unsere heutigen, schon 30 Jahre alten Kenntnisse richtig dargestellt sind".

Ein weiteres bevorzugtes Thema ist die Bestimmung des Astigmatismus. In mehreren Einzelarbeiten und in der oben erwähnten Monographie werden die theoretischen Grundlagen und die praktische Ausführung der Skiaskopie mit Zylindergläsern eingehend dargestellt. Die Bedeutung dieser Arbeiten für die Praxis der objektiven Refraktionsbestimmung kann nicht hoch genug eingeschätzt werden. Weitere Arbeiten behandeln die Velonoskiaskopie und die subjektive Bestimmung des Astigmatismus mit dem Jackson-Zylinder.

Bald nach den grundlegenden Publikationen von J. Gonin befaßt sich auch Lindner mit der Pathogenese und Therapie der idiopathischen Netzhautabhebung und befruchtet dieses Arbeitsgebiet während der ganzen Tätigkeit als Leiter seiner Klinik in einmaliger Weise. Er vollendet die von Leber und Gonin begründete Lehre von der Entstehung des primären Netzhautrisses, führt die Lochbrille ein, empfiehlt unabhängig von Weve die Transilluminationsmethode zur Rißlokalisation am Operationstisch, verwendet eigene Elektroden für die diathermische

Stichelung und entwickelt die Unterminierungsmethode und das Prinzip der Abriegelungsoperation. Für prognostisch ungünstige Fälle empfiehlt er die „Bulbusverkürzung" in Form einer durchgreifenden oder lamellären Skleralexcision und gibt damit die Anregung zu einer Fülle von Modifikationen, welche die moderne Ablatiochirurgie beherrschen.

Daneben finden sich Arbeiten über die verschiedensten Probleme der Augenchirurgie. Er empfiehlt die Durchtrennung des seitlichen Lidbandfascienapparates bei der Versorgung frischer Lidverletzungen, modifiziert die Muskelvorlagerung und die Ptosisoperation nach v. Blaskovics, bemüht sich wiederholt um Verbesserungen der intrakapsulären Starextraktion, beschreibt die „hintere Bulbusfistel" als Notoperation bei unbeherrschbarem Glaukomanfall, gibt Anleitungen für die Extraktion nichtmagnetischer intraocularer Fremdkörper und für die Entfernung der in den Glaskörperraum luxierten Linse und empfiehlt das „Wasserkissen" während der Trepanation des Wirtsauges bei der Keratoplastik. Das Lieblingsthema der letzten Jahre bildet die Entstehung der Kurzsichtigkeit, ihm war auch sein letzter Vortrag gewidmet.

Alle Vorzüge der wissenschaftlichen Arbeiten Lindners, namentlich die unkomplizierte und klare Art seiner Darstellung, finden sich in seinem Lehrbuche vereinigt. „Ich habe früher nie Zeit gefunden, ein Lehrbuch zu schreiben", lesen wir im Vorwort, „weil mich immer neue Fragen beschäftigten. Erst in den letzten Jahren meiner Laufbahn habe ich mich vor allem deshalb dazu aufgerafft, weil ein für Studenten geeignetes Lehrbuch nach meinem Urteil seit langem fehlt. Außerdem hoffe ich, daß durch dieses Buch manchen aus eigenen Arbeiten entsprossenen Erkenntnissen zum Durchbruch verholfen wird."

Als Vorstand der Klinik führte Lindner ein strenges, aber gerechtes Regiment. Seine Pünktlichkeit war unübertroffen, seine Korrektheit beispielhaft. Lindner trat immer für die Wahrheit ein, gleichgültig ob dies für ihn von Vorteil oder Nachteil war. Behandlungsmethoden ohne solide wissenschaftliche Grundlage lehnte er ab. Lindner war ein selten ruhiger Operateur bis in sein hohes Alter. Seinen Assistenten war er ein warmer Förderer. Materielle Güter schätzte er nicht allzu hoch ein. Seine Lebensführung war einfach, seine Gesundheit und Leistungsfähigkeit beneidenswert. Er war ein ritterlicher und im gesellschaftlichen Leben auch ein humorvoller Mensch. Sein Steckenpferd waren Obstbau, Bienenzucht und Farbphotographie, die er auf seinen vielen Auslandsreisen mit besonderer Freude betrieb. Mit seiner Gattin, geb. Stroh, lebte er in bester Ehe; er hatte 3 Söhne und 2 Töchter. Seine beiden älteren Söhne und ein Schwiegersohn kehrten aus dem letzten Kriege nicht mehr heim. Lindner war nicht zuletzt ein frommer Mensch, der sein evangelisches Christentum ernst nahm und auch danach lebte.

Jeder Publicity war Lindner abhold und Ehrungen hat er nie gesucht. Dennoch war er Ehrendoktor der Universität Heidelberg, Ehrenmitglied der Wiener, der Österreichischen, der Deutschen und der Griechischen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Ophthalmologischen Gesellschaft von Bengalen und des Instituto Barraquer in Barcelona.

Solange er lebte, hatten wir, seine Schüler, ein Vorbild an Pflichterfüllung, Wahrhaftigkeit und mannhafter Frömmigkeit gegenwärtig, das uns Ansporn und Mut geben konnte. Dieser Mann wird uns fehlen, ihn kann uns keiner ersetzen. Sein Leben und Wirken, das wir heute bewundernd und dankbar überblicken, wird unter den Großen der Wiener medizinischen Schule einen ehrenvollen Platz einnehmen.

K. Hruby.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 493—500 (1961)

Aus der I. Univ.-Augenklinik (Vorst.: Prof. Dr. A. Pillat) und der Augenabteilung des Paracelsus-Institutes, Bad Hall, Oberösterr. (Vorst.: Prof. Dr. A. Pillat)

Über den Penicillinspiegel im Kammerwasser und Glaskörper nach subconjunctivaler, retrobulbärer und iontophoretischer Zufuhr von Penicillin G und V

Von

G. Papapanos, F. Trichtel und R. Papapanu

Frühere Untersuchungen (Papapanos, Spitzy und Trichtel 1959) zeigten, daß bei vergleichsweiser Applikation (intravenöser, intramuskulärer und subconjunctivaler Injektion) gleicher Mengen von Penicillin G und Penicillin V, 1 Std nach der Verabreichung beim Kaninchen stets höhere Spiegel mit Hilfe des G-Präparates zu erzielen waren.

Weitere Messungen von Trichtel und Papapanos (1960) ergaben, daß es nach intramuskulärer und intravenöser Injektion von 100000 E Penicillin G und V pro Kilogramm Kaninchen möglich ist, nicht nur Serum und Kammerwasser, sondern auch den Glaskörper bis zu einem bestimmten Maße mit Penicillin anzureichern, wobei aber auch nach fortlaufenden Messungen bis zu dem Augenblick der wieder vollständigen Ausscheidung, dem Penicillin G bezüglich Anreicherungsvermögen stets der Vorzug zu geben war.

Penicillinbestimmungen am Tierauge wurden bereits von verschiedener Seite (Leopold, Town, und Hunt, v. Sallmann, Linnen, Schlosshardt und Adam, Sorsby und Ungar und Hummelt) früher durchgeführt.

Vergleichsweise Untersuchungen der Präparate G und V liegen aber unseres Wissens noch nicht vor, so daß wir der Meinung waren, daß weitere Messungen nach subconjunctivaler, retrobulbärer Injektion, sowie nach iontophoretischer Applikation beider Präparate nicht nur von theoretischem Wert, sondern auch von therapeutischem Interesse sein könnten.

Versuchsanordnung

Als Versuchstiere standen uns 68 Kaninchen annähernd gleichen Alters und Gewichts zur Verfügung.

Insgesamt wurden 1300 Bestimmungen durchgeführt, wobei Kaninchen teilweise mehrmals zu Untersuchungen herangezogen wurden. Die Intervalle zwischen 2 Versuchen betrugen mindestens 14 Tage und nur völlig reizlose Augen kamen für unsere Messungen in Frage. Die retrobulbären Injektionen erfolgten mittels entsprechend langen Kanülen im Bereich des äußeren unteren Bulbusquadranten. Die subconjunctivalen Injektionen wurden mit Kanülen Nr. 20 im unteren Fornixbereich verabreicht. Beide Injektionen wurden erst nach dreimaliger Anaesthesie der Bindehaut mittels 0,4% Novesin gegeben.

Die Iontophorese wurde mittels Birkhäuser-Röhre und 5 ml einer wäßrigen Penicillin B- bzw. V-Suspension (20000 OE/ml) durchgeführt. Die Kohleelektrode wurde als Kathode 7—8 mm oberhalb des Hornhautscheitels, die indifferente Elektrode am Ohr des Tieres befestigt und der elektrische Strom bei 2 mA durch 10 min durchgeschickt.

Zur Vermeidung von Wiederholungen möge die weitere Versuchsanordnung aus unserer früheren Arbeit (Trichtel und Papapanos) entnommen werden. Die Bestimmungen erfolgten auch hier nach der Dilutionsmethode gegen Staphylococcus aureus Oxford im Vergleich zu Penicillin V und G Standard nach der Modifikation von Dornbusch und Pelcak.

Untersuchungen und Ergebnisse

I. Subconjunctivale Injektion

Bei dieser Verabreichungsform wurden das K-Penicillin G und V, sowie das Procain-Penicillin G gegenübergestellt.

Tabelle 1

Zeitpunkt der Untersuchung	Subconjunctivale Injektion von 100000 E K-Penicillin G	Subconjunctivale Injektion von 100000 E K-Penicillin V
1. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	17,362	13,305
Glaskörper . .	0,882	0,706
2. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	24,014	20,673
Glaskörper . .	2,214	1,952
3. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	25,307	21,471
Glaskörper . .	2,626	2,214
4. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	12,162	9,884
Glaskörper . .	1,652	1,166
6. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	2,701	2,926
Glaskörper . .	0,184	0,212
9. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,534	0,662
Glaskörper . .	0,095	0,112

In Tabelle 1 werden zunächst die Penicillinspiegel im Kammerwasser und Glaskörper des Kaninchens nach subconjunctivaler Injektion von 100000 E Penicillin G und V aufgezeichnet, wobei die angegebenen Zahlen Oxford-Einheiten pro Milliliter Probelösung und Mittelwerte von jeweils 10 Untersuchungen darstellen. Die maximale Konzentration wurde sowohl bei Penicillin G mit Werten von 25,307 OE/ml im Kammerwasser und 2,626 OE/ml im Glaskörper als auch bei Penicillin V mit Werten von 21,471 bzw. 2,214 OE/ml zu einem Zeitpunkt von 3 Std nach der Verabreichung ermittelt. In der Folge kommt es bis zur 9. Std zu einem schnellen Abfall der Werte. Bis zur 6. Std sind die Penicillin G-Werte in jedem Fall höher als die des Penicillin V. Nach dieser Zeit kommt es jedoch zu einer Umkehr dieser Verhältnisse, so daß die Penicillin V-Werte, wenn auch nur sehr gering, jedoch ebenfalls in allen

Tabelle 2

Zeitpunkt der Untersuchung	Subconjunctivale Injektion von 100000 E Procain-Penicillin G	Zeitpunkt der Untersuchung	Subconjunctivale Injektion von 100000 E Procain-Penicillin G
1. Std nach *Applikation:*		6. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	10,852	Kammerwasser	7,642
Glaskörper	0,416	Glaskörper	1,376
2. Std nach *Applikation:*		9. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	13,683	Kammerwasser	2,514
Glaskörper	1,876	Glaskörper	0,808
3. Std nach *Applikation:*		12. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	18,302	Kammerwasser	1,242
Glaskörper	2,352	Glaskörper	0,434
4. Std nach *Applikation:*		16. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	11,201	Kammerwasser	0,312
Glaskörper	1,952	Glaskörper	0,099

Fällen höher zu liegen kommen.

In Tabelle 2 sind die Penicillinspiegel in Kammerwasser und Glaskörper nach subconjunctivaler Injektion von 100000 E Procain-Penicillin G aufgezeichnet. Auch hier war das gegenüber den früheren Untersuchungen etwas niedrigere Maximum mit 18,302 OE/ml im Kammerwasser und 2,352 OE/ml im Glaskörper nach 3 Std erreicht. Der Konzentrationsabfall erfolgte jedoch deutlich langsamer, so daß nach 16 Std in beiden Proben noch Werte erhoben werden konnten.

Tabelle 3

Zeitpunkt der Untersuchung	Retrobulbäre Injektion von 100000 E, K-Penicillin G	Retrobulbäre Injektion von 100000 E, K-Penicillin V
1. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	3,672	3,324
Glaskörper . .	5,256	5,203
2. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	4,216	3,972
Glaskörper . .	5,875	5,362
4. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	2,446	2,492
Glaskörper . .	3,425	3,675
6. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	1,856	2,123
Glaskörper . .	2,004	2,152
9. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	1,088	1,156
Glaskörper . .	0,863	0,892
12. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,548	0,584
Glaskörper . .	0,262	0,302

II. Retrobulbäre Injektion

Tabelle 3 zeigt wieder eine Gegenüberstellung der Präparate Penicillin G und V. Die Untersuchungszeiten erstrecken sich über 12 Std und die Konzentrationsmaxima waren in beiden Fällen nach 2 Std

erreicht. Sehr auffällig waren die sehr hohen Glaskörperwerte, die erstmalig bis zur 6. Std deutlich höher lagen als die Kammerwasserwerte. Weiterhin interessant war es festzustellen, daß zunächst bis zur 2. Std die Penicillin G-Werte höher waren. Nach dieser Zeit stieg jedoch der Penicillin V-Spiegel an.

Tabelle 4

Zeitpunkt der Untersuchung	Retrobulbäre Injektion von 100000 E Procain-Penicillin G	Zeitpunkt der Untersuchung	Retrobulbäre Injektion von 100000 E Procain-Penicillin G
1. Std nach *Applikation:*		6. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	2,024	Kammerwasser	2,044
Glaskörper	3,284	Glaskörper	2,312
2. Std nach *Applikation:*		9. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	2,316	Kammerwasser	1,723
Glaskörper	3,994	Glaskörper	1,756
3. Std nach *Applikation:*		12. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	2,868	Kammerwasser	1,278
Glaskörper	4,196	Glaskörper	1,032
4. Std nach *Applikation:*		16. Std nach *Applikation:*	
Kammerwasser . . .	2,424	Kammerwasser	0,774
Glaskörper	3,354	Glaskörper	0,372

Nach retrobulbärer Injektion von Procain-Penicillin G (Tabelle 4) waren die höchsten Penicillinspiegel erst 3 Std nach der Verabreichung festzustellen. Der Konzentrationsabfall erfolgte gegenüber der Injektion der wäßrig suspendierten Penicilline etwas langsamer, so daß 16 Std nach Versuchsbeginn noch etwas erhöhte Werte gefunden werden konnten. Auch hier waren die Werte des Glaskörpers sehr hoch, bis zur 12. Std höher als die des Kammerwassers. Nach dieser Zeit erfolgte wie früher eine Umkehr der Verhältnisse.

Die retrobulbäre Injektion von DBED-Penicillin G und V (Tabelle 5) ergibt eine noch wesentlich protrahiertere Ausscheidung des Wirkstoffes. So waren hier zur Feststellung der Ausscheidungszeiten Untersuchungen über einen Zeitraum von 14 Tagen nach der Injektion notwendig. Erst nach dieser Zeit waren Kammerwasser und Glaskörper wieder nahezu penicillinfrei.

Die maximalen Konzentrationen waren mit 2,146 OE/ml im Kammerwasser und 3,096 OE/ml im Glaskörper etwas niedriger im Vergleich zu den wäßrigen Penicillinen sowie des Procain-Penicillins. Die Verzögerung gegenüber diesen Präparaten war jedoch eindeutig.

Auch hier wieder höhere Werte im Glaskörper als im Kammerwasser, wobei jedoch in diesen Fällen keine Umkehr der Verhältnisse am Schlusse der Untersuchungen eintritt.

In fast allen Fällen sind die Penicillin G-Werte höher als die des Penicillin V.

III. Iontophorese

Nach iontophoretischer Applikation von K-Penicillin G und V wurden wieder völlig neue Verhältnisse vorgefunden (Tabelle 6).

Bei Entnahme und Untersuchung der Proben sofort nach Therapieende war bereits eine sehr hohe (30,012 OE/ml) Penicillinkonzentration im Kammerwasser festzustellen. Im Glaskörper hingegen waren die Werte mit 1,012 und 1,151 nur mäßig erhöht.

Dieser große Konzentrations-Unterschied zwischen Kammerwasser und Glaskörper blieb während der gesamten Untersuchungszeit annähernd erhalten.

15 min später war das Maximum mit 38,524 OE/ml für Penicillin G und 37,792 OE/ml für Penicillin V im Kammerwasser und mit 1,25 OE für beide Präparate im Glaskörper erreicht. Nach dieser Zeit erfolgte ein sehr rascher Konzentrationsabfall, so daß nach 6 Std einzelne Proben bereits penicillinfrei waren.

Bei Vergleich der Zahlen, bei Penicillin G und V kann eine geringe Erhöhung der Werte des ersten Präparates festgestellt werden. Diese Erhöhung ist aber nicht eindeutig und dürfte noch unter der Fehlergrenze der Methodik liegen.

Tabelle 5

Zeitpunkt der Untersuchung	Retrobulbäre Injektion von 200000 E Dibenzyl-äthylendiamin-di-Penicillin G (DBED-G)	Retrobulbäre Injektion von 200000 E Dibenzyl-äthylendiamin-di-Penicillin V (DBED-V)
12. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	1,546	1,492
Glaskörper . .	2,424	2,546
24. Std nach *Applikation:*		
Kammerwasser	2,166	2,364
Glaskörper . .	3,485	3,226
3. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	2,312	2,146
Glaskörper . .	2,628	2,514
4. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	1,744	1,724
Glaskörper . .	2,166	2,104
6. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,954	0,822
Glaskörper . .	1,172	0,996
8. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,594	0,492
Glaskörper . .	0,742	0,576
10. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,314	0,188
Glaskörper . .	0,402	0,261
12. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,091	0,025
Glaskörper . .	0,092	0,027
14. Tag nach *Applikation:*		
Kammerwasser	0,023	
Glaskörper . .	0,019	

Besprechung der Ergebnisse

I. Subconjunctivale Injektion

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß es mit Hilfe hochdosierter subconjunctivaler Injektionen möglich ist, im Kammerwasser aber auch im Glaskörperraum Penicillin in beträchtlichem Maße anzureichern.

Die Penicillinspiegel sind nach Injektion von 100000 E der wäßrigen Suspension des Penicillinpräparates G und V im Kammerwasser und Glaskörper bis zu 9 Std, nach Injektion des Depot-Procain-Penicillin G bis zur 16. Std nach der Verabreichung erhöht.

Tabelle 6

Zeitpunkt der Untersuchung	K-Penicillin G Iontophorese bei 2 mA durch 10 min	K-Penicillin V Iontophorese bei 2 mA durch 10 min
Sofort nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	30,012	28,252
Glaskörper . .	1,012	1,151
15 min nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	38,524	37,972
Glaskörper . .	1,253	1,253
30 min nach *Ionzophorese:*		
Kammerwasser	19,136	17,424
Glaskörper . .	1,676	1,602
60 min nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	10,072	11,212
Glaskörper . .	1,376	1,476
2 Std nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	5,204	5,301
Glaskörper . .	1,016	0,914
4 Std nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	2,338	2,288
Glaskörper . .	0,832	0,706
6 Std nach *Iontophorese:*		
Kammerwasser	0,584	0,493
Glaskörper . .	0,123	0,134

Ähnlich früherer Untersuchungen (Trichtel, Papapanos) zeigt das Penicillin G bezüglich Anreicherungsvermögen Vorteile gegenüber dem Penicillin V-Präparat.

Die Umkehrung dieser Verhältnisse nach der 6. Std ist interessant, aber nicht eindeutig zu bewerten, da die Unterschiede noch im Bereiche der Fehlergrenze liegen können.

II. Retrobulbäre Injektion

Mit Hilfe der retrobulbären Injektion ist es möglich, Penicillin bis zu Werten von 5,875 OE/ml anzureichern. Somit ist diese Anwendungsart bei Infektionen im Glaskörperraum allen anderen von uns untersuchten lokalen und allgemeinen Verabreichungen der Vorzug zu geben, um so mehr da es möglich ist, durch Injektion von Depotpräparaten erhöhte Werte über 14 Tage lang zu halten. Die Konzentrationsmaxima wurden bei Injektion von wäßrig suspendierten G- und V-Penicillinen nach 2 Std, bei Procain-Penicillin G nach 3 Std und bei DBED-Penicillinen nach 48 Std gemessen.

Umgekehrt proportional zur Höhe der maximalen Penicillinspiegel verhielten sich die Ausscheidungszeiten, bei wäßrigen Penicillinen 12 Std, bei Procain-Penicillin 16 Std und nach DBED-Penicillinen nahezu 14 Tage.

Auch hier wieder die höheren Spiegel zu Beginn der Messungen bei den G-Penicillinen und eine Umkehr der Verhältnisse in den letzten Untersuchungsstunden.

III. Iontophorese

Auch mittels Iontophorese ist es möglich, Penicillin in das Augeninnere zu bringen.

So konnten Werte bis zu 38,524 OE/ml, 15 min nach Therapieende im Kammerwasser vorgefunden werden. Nach diesem Zeitpunkt erfolgt jedoch ein sehr steiler Konzentrationsabfall, welcher bereits 6 Std später sein Ende findet. Auch in den Glaskörper läßt sich mit Hilfe dieser Methode Penicillin einschleusen, jedoch nur in wesentlich geringerem Maße, so daß der Eindruck erweckt wird, daß die Linse mit ihrem Aufhängeapparat der Ionenwanderung im elektrischen Feld ein großes Hindernis ist, das lediglich bis zu einem gewissen Grade überwunden werden kann. Untersuchungen am aphaken Auge könnten hier weitere Erkenntnisse bringen.

Die Ergebnisse lassen eindeutig erkennen, daß die Iontophorese das Mittel der Wahl zur raschen und intensiven Bekämpfung von Infektionen im vorderen Augenabschnitt darstellt.

Durch Kombination mit retrobulbärer Injektion müßten sämtliche Augenabschnitte auch bei schweren Infektionen in ausreichendem Maße mit Penicillin angereichert werden können.

Zusammenfassung

Messungen der Penicillinspiegel mittels Dilutionsmethode gegen Staphylococcus aureus Oxford im Vergleich zu Penicillin G- und V-Standard nach der Modifikation von Dornbusch und Pelcak erlaubten die Penicillinspiegel im Kammerwasser und Glaskörper des Kaninchens nach subconjunctivaler und retrobulbärer Injektion sowie nach iontophoretischer Zufuhr zu bestimmen.

Es konnte gezeigt werden, daß es nach subconjunctivaler Injektion von 100000 E Penicillin möglich ist, im Kammerwasser Werte bis zu 25,307 OE/ml und im Glaskörper bis zu 2,626 OE/ml zu erreichen.

Nach retrobulbärer Injektion von ebenfalls 100000 E Penicillin waren die Spiegel im Glaskörper mit 5,875 OE/ml überraschend höher als im Kammerwasser (4,216 OE/ml).

Bei retrobulbärer Injektion des DBED-Penicillin konnten bis zu 14 Tage nach Verabreichung erhöhte Werte im Glaskörper und Kammerwasser ermittelt werden.

Mit Hilfe der Iontophorese wurden die höchsten Werte von 38,524 OE je Milliliter im Kammerwasser gemessen. Auch in den Glaskörper konnte mittels dieser Methode Penicillin eingebracht werden, jedoch nur in wesentlich geringerem Maße (1,676 OE/ml). Die sehr hohen Penicillinspiegel im Kammerwasser nach der Iontophorese wurden nur kurz gehalten. 6 Std nach Therapieende waren Kammerwasser und Glaskörper wieder nahezu penicillinfrei.

Literatur

Dornbusch, A. C., and E. J. Pelcak: Aureomycin, a new antibiotic. Ann. N.Y. Acad. Sci. **51**, 218 (1948—1951).

Hummelt, K.: Untersuchungen über das Verhalten der Blutkammerwasserschranke gegenüber radioaktivem Penicillin nach intraocularer Injektion bei Kaninchen. Klin. Mbl. Augenheilk. **124**, 154 (1954).

Leopold, J. H.: Intravitreal penetration of penicillin and penicillin therapy of infections of the vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **33**, 211 (1945).

Linnen, H. J.: Über den Penicillingehalt des Kammerwassers im normalen und geschädigten Kaninchenauge. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **55**, 334 (1949).

Papapanos, G., K. H. Spitzy u. F. Trichtel: Über die Permeation von Penicillinen in das Kaninchenauge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 329 (1959).

Sallmann, L. v.: Controversial points in ocular penicillin therapy. Trans. Amer. ophthal. Soc. **45**, 570 (1947).

Schlosshardt, H., u. W. Adam: Experimentelle Untersuchungen über den Penicillingehalt des Kammerwassers bei i.m., i.v. und lokaler Penicillinanwendung. Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 33 (1948).

Sorsby, A., and J. Ungar: Intravitreal injection of penicillin: Study on the levels of concentration reacher and therapeutic efficacy. Brit. J. Ophthal. **32**, 857 (1948).

Town, A. E., and M. E. Hunt: Concentration of penicillin in the aqueous humour following systeming administration. Amer. J. Ophthal., Ser. XXIX **3**, 171 (1946).

Dr. G. Papapanos,
I. Universitäts-Augenklinik, Wien IX/Österreich, Alserstr. 4
z. Z. Paracelsus-Institut, Bad Hall, O.-Ö., Augenabteilung

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 501—517 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik „Contacuzione“ in Bukarest

Biochemische und klinisch experimentelle Versuche zur Frage der intraocularen Eisensplittertoleranz

Von

Nikolaus Blatt

Jeder erfahrene Augenarzt kann bestätigen und entsprechende Statistiken zeigen uns ganz objektiv, daß die klinisch-pathologischen Folgen des ins Auge eindringenden Eisensplitters auch heute noch viele schwere pathologische Augenzustände verursachen und gar nicht so wenige Augenopfer verlangen, wie man es nach der modernen Prophylaxe und Therapie glauben würde. Der eingedrungene, intraocular liegende Eisensplitter kann in kürzester Zeit reaktive akute Augenentzündungen verursachen, oder aber Spätreaktionen in Form von chronisch verlaufenden Siderosen hervorrufen. Der schwere Zustand eines Auges mit intraocularem Eisensplitter kann nicht immer gebessert werden, auch dann nicht, wenn der Fremdkörper mittels Elektromagnet entfernt wird. Im Gegenteil merken wir öfters, daß erst recht der durch die nicht ganz harmlose Entfernung verursachte Traumatismus eine Blutung und Entzündung des Augapfels zur Folge hat, was zu dessen Verlust führen kann. Meistens wird der aseptische Eisensplitter keine septischen Augenentzündungen verursachen, hingegen sind die durch die Eisenverrostung hervorgerufenen Gewebereaktionen des Auges manchmal viel gefährlicher für das Auge und dessen Funktionen, als die einfache septische Augenentzündung, die man heute doch ziemlich beherrschen kann. Anfangs kann ein intraocularer Eisensplitter scheinbar reaktionslos einheilen und als Folge der Gewebereaktion sich nur ein kleines Exsudat bilden, das den Fremdkörper vollkommen bedecken kann; später kann sich aber, durch reduzierende chemische Reaktionen, durch Bildung einer kohlensauren Eisenverbindung, eine Verrostung des Augapfels, eine Siderose bilden. Derartige Zustände — mit Endausgang von bräunlicher Verfärbung der Iris, mit orangegelben Flecken von kreisförmiger Anordnung unter der vorderen Linsenkapsel, mit Trübung der Linse, Degeneration der Netzhaut, Zerstörung der Netzhautelemente, Auswanderung von Pigment aus dem Pigmentepithel — kennen ebenfalls die meisten Augenärzte. Der erhebliche Verlust des Sehvermögens und die konzentrische Gesichtsfeldeinengung führen nur den Unerfahrenen auf diagnostische Irrwege von Retinitis pigmentosa.

Ohne Zweifel muß man aber zugeben, daß die Siderose auch unter dem Bild von reiner pathologischer Form der Uveitis exsudativa ablaufen

kann und dann um so gefährlicher ist, da eben diese Fälle zu der — glücklicherweise selten zu beobachtenden — sympathischen Ophthalmie führen können. Meine jahrzehntelange praktische Erfahrung hat mir gezeigt, daß von all diesen schweren Komplikationen diejenigen Fälle verschont blieben, bei welchen beim Eindringen des Eisensplitters ins Auge keine intraoculare Blutung entstand und weiter, daß der Fremdkörper besonders dann gut vertragen wurde, wenn er seinen Verletzungsweg durch Cornea-Linse-Glaskörper nahm oder in diesen Geweben stecken blieb, d.h. also Gewebe, die kein Blut enthalten und bei denen demzufolge auch nachträglich keine Blutung entstand. Trat aber nach einem mißlungenen Extraktionsversuch eine intraoculare Blutung auf, so sind bekanntlich eben diese Fälle diejenigen, die am häufigsten zum Verlust des Augapfels führen.

Um diese meine empirisch-praktische Erfahrung auch wissenschaftlich-experimentell zu klären, habe ich entsprechende Untersuchungen vorgenommen. Es handelte sich dabei darum, auf empirisch-experimentellem Wege zu konstatieren, ob die vorhandene und durch den Traumatismus auftretende Blutung auf die Verrostung des Eisensplitters irgend einen Einfluß hat, in positivem oder in negativem Sinne, und ob das Entstehen eines entzündlichen Uvealprozesses oder einer chronischen Siderose bei intraocularem Eisensplitter von einer intraocularen Blutung begünstigt wird oder nicht; letzteres natürlich auf Grund experimenteller Kaninchenversuche.

Zu diesem Zweck wurden die experimentellen Untersuchungen in *zwei Serien* vorgenommen. Die *erste Serie* bestand aus *Laboratoriumsuntersuchungen in vitro*, mit Blut und dessen biochemischen Bestandteilen (Salzlösungen), zwecks Beobachtung der Verrostungsvorgänge des beigelegten Eisensplitters. Denselben Zweck verfolgten die anderen Untersuchungsgruppen in dieser ersten Serie, bei denen das Verhalten von Kammerwasser-Glaskörper-Linse-Uvea mit Eisensplitterzugabe beobachtet wurde. Die *zweite Serie* bestand aus *klinisch-experimentellen Untersuchungen in vivo*, mit Versuchskaninchen, denen in das rechte Auge Eisensplitter in Linse, Glaskörper und Uvea auf chirurgischem Wege eingeführt wurde. Am linken Auge desselben Tieres bestand das Experiment aus dem Einführen eines Eisensplitters in dieselben Augenteile *unter Zugabe von Blut*, durch Provozierung einer intraocularen Blutung während der Operation.

Bei den *Laboratoriumsuntersuchungen der ersten* Serie wurde das Untersuchungsmaterial in Glasgefäße gegeben, die sehr gut mit Glasstöpseln verschlossen wurden. Die Beobachtung des Inhaltes dieser Glasgefäße wurde immer in denselben Zeiträumen registriert. Der dem Untersuchungsmaterial beigefügte Eisensplitter war demselben Eisenstück entnommen, von derselben Größe und wurde zur selben Zeit in

alle Glasgefäße gelegt. Es wurde möglichst dieselbe Menge Untersuchungsmaterial benutzt, bei derselben Temperatur und derselben Beleuchtung, und die Glasgefäße, die benützt wurden, waren derselben Größe und Form.

Laboratoriumsuntersuchungen in vitro

Serie I — Gruppe 1. Die Untersuchungen hatten den Zweck festzustellen, wie sich Eisensplitter unter Bezug auf Verrostung in Blut, bei Zimmertemperatur, verhalten; es wurde gleichzeitig verrostetes und nichtverrostetes Eisen benützt. Gleichzeitig sind zu diesem Zweck Versuche mit Eisensplittern in Kammerwasser, Linse, Glaskörper und Uveadetritus angestellt worden (Tabelle A)[1].

Serie I — Gruppe 2. Es wurden Untersuchungen vorgenommen zwecks Erforschung unter anderen Verhältnissen der Verrostung des Eisensplitters in Blut-Kammerwasser-Linse-Glaskörper-Uveadetritus, das heißt, wenn diese Untersuchungsmaterialien im Thermostat bei Körpertemperatur von 37° aufbewahrt werden. Es wurde beobachtet, ob dabei die Verrostung des Eisens früher eintritt oder später, bzw. ob das Untersuchungsmaterial sich bei Körpertemperatur ebenso verhält wie bei Zimmertemperatur oder ob es anders reagiert (Tabelle B).

Serie I — Gruppe 3. Bei dieser Gruppe wurde untersucht, welche Bestandteile des Blutes die Verrostung des Eisens begünstigen, welche sie beeinträchtigen und welche Rolle dabei die im Blut enthaltenen Salze spielen. Zum Zweck dieser Untersuchungen wurde je ein Eisensplitter von genau derselben Größe und aus demselben Material, bei Zimmertemperatur, in 10 cm^3 einer 0,5%igen Salzlösung — des betreffenden zur Untersuchung bestimmten Salzes — in Reagensgläser gegeben. Nach einer gewissen Zeit wurde die Lösung auch chemisch geprüft, ob Eisen gelöst wurde oder nicht, und wurde in der Tafel (Tabelle C) mit + vorgemerkt.

Bekannterweise ist der Gehalt des Blutplasmas an anorganischen Substanzen durch folgende Elemente repräsentiert: Na — Cl — K — Ca — P — Mg — Br — Fl — Fe — Cu und I.

Serie I — Gruppe 4. Es sind experimentelle Untersuchungen vorgenommen worden, um festzustellen, ob dieselben Verhältnisse in bezug auf die Verrostung des Eisensplitters bestehen, wenn die der Untersuchung unterworfenen Salzlösungen nicht die Konzentration der vorhergehenden Gruppe — d.h. nicht 0,5% — haben, sondern die Konzentration, bei welcher diese Salze im Blut gelöst sind. Die Lösungen wurden bei Zimmertemperatur gehalten (Tabelle D).

Serie I — Gruppe 5. Dieselben Versuche wie bei Gruppe 4 wurden auch in Gruppe 5 vorgenommen, mit dem Unterschiede, daß die Eisensplitter in Salzlösungen entsprechend der Blutkonzentration im Thermostat bei 37°C aufbewahrt wurden, um feststellen zu können, ob bei Körpertemperatur diese Salzlösungen dieselbe oder eine beschleunigende Wirkung auf den Prozeß der Eisenverrostung ausüben (Tabelle E).

Serie I — Gruppe 6. In die Glasgefäße, die getrennt Kammerwasser + Eisen, Glaskörper + Eisen, Linse + Eisen enthalten (Eisensplitter von gleicher Größe und aus demselben Material), wird Blut gleicher Qualität in gleicher Menge zugefügt und im Thermostat die erfolgende Verrostung des Eisensplitters beobachtet (Tabelle F).

[1] Die im Text erwähnten „Tabellen", die die Ergebnisse in tabellarischer Form wiederholen und hier nicht zum Abdruck gelangen, können auf Wunsch vom Autor zur Verfügung gestellt werden.

Diskussion über die Laboratoriumsversuche

Die Laboratoriumsversuche, die wir in vitro vornahmen, um die Wirkung der intraocularen Flüssigkeiten und Gewebe (Blut-Kammerwasser-Linse-Glaskörper-Uvea) auf den biophysikalischen Verrostungsprozeß des in diese Flüssigkeiten und Gewebe gelegten Eisensplitters zu untersuchen, zeigten, daß bei den Versuchen die Verrostung des Eisensplitters in reinem Menschenblut immer stattfand, aber bewies auch, daß das dem Untersuchungsmaterial und dem Eisen zugefügte Blut den Verrostungsprozeß beschleunigt. Das zugefügte Blut verursachte das Verrosten des Eisens auch bei den Versuchen in Augengeweben, Augenflüssigkeiten und Salzlösungen — in der gleichen Konzentration wie im Blute —, also auch in denjenigen Versuchsmaterialien, welche bei den Versuchen in vitro mit Eisen, aber ohne Blut, keine Verrostung des eingelegten Eisensplitters verursacht hatten.

Die erwähnten Augengewebe und Augenflüssigkeiten enthalten in normalem Zustand eine minimale Quantität Eisen in Lösung, das jedoch auf die von außen eingedrungenen oder eingeführten Eisensplitter, bzw. auf deren Verrostungsprozeß, weder einen beschleunigenden, noch einen hemmenden Einfluß haben.

Wir haben übrigens bei den Salzlösungen vorerst qualitativ bestimmt, ob diese Lösungen Eisen enthalten. Nach Ablauf der Beobachtungszeit wurde die Untersuchung diesbezüglich wiederholt, um festzustellen, ob sich in dieser Lösung Eisen nach Einführung des Eisensplitters nachweisen läßt. Die Befunde wurden mit positiv (+) oder negativ (—) in Tabelle C der Gruppe 3 eingetragen. Der Eisennachweis vor und nach Einlage des Eisensplitters in die Salzlösungen kann an Hand der Eisenprobe vorgenommen werden: Bildung von Berlinerblau beim Zusatz von Ferrocyankalium und Salzsäure.

Das schnellere Verrosten eines Eisensplitters im Kontakt mit Blut ist ohne weiteres durch die Bestandteile des Blutes, die die Verrostung biochemisch beschleunigen, erklärlich. Abgesehen von den verschiedenen Eiweißen, tragen auch gewisse Salze hierzu bei. Es muß unter anderem das schwefelsaure Natrium erwähnt werden. Bei meinen Laboratoriumsuntersuchungen wiesen besonders die Lösungen der Salze schwefelsaures Natrium und phosphorsaures Natrium eine besonders starke Verrostung des Eisensplitters auf. Infolge der alkalinen Salze, die im Blut enthalten sind, ist dieses besonders alkalisch. Die Blutalkalinität ist im allgemeinen im Kontakt mit Eisen die Ursache des schnellen und energischen Verrostungsprozesses desselben. Der lose Oxygengehalt des Blutes trägt auch zur Beschleunigung der Verrostung bei. Zum Verrostungsprozeß ist Oxygen unbedingt notwendig. Oxygen ist im Blut mit dem Hämoglobin chemisch sehr lose gebunden. Demzufolge wird bei einer Blutung im

Augeninnern bei Eisensplitterverletzungen das Oxygen von den Hämoglobinverbindungen schnell und leicht befreit und zur Verrostung des Eisensplitters zur Verfügung gestellt. So ist auch zu erklären, warum die Verrostung im Blutserum viel langsamer und weniger intensiv vor sich geht als im Blutplasma, wo er viel schneller und energischer ist, weil sich doch im letzteren die roten Blutkörperchen befinden, die Oxygen enthalten. Auch enthalten bekanntlich die Blutzellen Salze, besonders Natrium-, Calcium- und Phosphorverbindungen, d.h. solche, die die Verrostung beschleunigen, wie es unsere Untersuchungen (Tabelle C, D und E) zeigen. Im Blutserum sind diese Salze weniger vertreten, und deshalb wird der Eisensplitter im Blutserum auch weniger verrosten als im Blutplasma. Im Blutserum überwiegen diejenigen Natriumsalze, die das Verrosten verhindern, was übrigens auch aus meinen Laboratoriumsexperimenten hervorgeht.

Tatsache ist, daß der Eisensplitter, in vitro in Menschenblut gelegt, binnen 3 Wochen zu vollkommener Verrostung kam, mit der typischen hellbraun-rötlichen Rostfarbe. Wurde ein schon verrostetes Stückchen Eisen in Blut gelegt, dann war die Verrostung noch viel energischer und endete mit tiefbraun-schwarzer Verfärbung, wobei das Blut in ganz verflüssigten Zustand kam (Tabelle A). Bei Körpertemperatur trat das Blut in den Zustand eines vollkommenen Zerfalls von fast schwarzer Farbe, hingegen schien der Eisensplitter leichtere Anzeichen einer Verrostung zu zeigen als bei Zimmertemperatur (Tabelle B).

Interessant war die Feststellung, daß die in einer mit trockener Luft gefüllten, gut verschlossenen Flasche aufbewahrten Eisenstücke auch noch nach 3 Wochen ihren Silberglanz behalten hatten, ohne die kleinsten Zeichen einer beginnenden Verrostung aufzuweisen, während die in Wasser aufbewahrten Eisenstücke nach derselben Zeitspanne verrostet waren. Dasselbe war auch bei destilliertem Wasser der Fall (Tabelle C).

In den Salzlösungen, die zum Zwecke der Versuche ausgewählt wurden (Bestandteile des Blutes), war die Verrostung der Eisensplitter im schwefelsauren Natrium und phosphorsauren Natrium am stärksten entwickelt. Eine mäßige, langsamere und teilweise Verrostung wurde in den Salzlösungen von Natriumchlorid und phosphorsaurem Calcium beobachtet. Der Eisensplitter blieb vollkommen rein, mit Silberglanz und zeigte keine Anzeichen einer beginnenden Verrostung in den Lösungen von kohlensaurem Natrium und phosphorsaurem Magnesium (Tabelle C). Dies bezieht sich auf diejenigen Salzlösungen, die bei den Versuchen in 0,5%iger Konzentration benützt worden sind; demgegenüber ist eine betonte quantitative Änderung hinsichtlich der Intensität und der Zeitdauer der Verrostung bei den Versuchen eingetreten, bei denen Salzlösungen in der Konzentration, wie sie im Blut anzutreffen ist, angewendet wurden. Hier scheint das Verrostungspotential der

Lösungen abgeschwächt zu sein, es sind jedoch dieselben Salzlösungen, welche eine stärkere, schwächere oder gar keine Verrostung verursachten (Tabelle D). Gleiche Ergebnisse, vielleicht mit einem noch kleineren Verrostungspotential, wiesen dieselben Salzlösungen, in derselben Konzentration, auf, wenn diese im Thermostat bei Körpertemperatur (37°) aufbewahrt wurden (Tabelle E). — Nach Engländer sind Natrium, Calcium, Kalium und Magnesium die vier wichtigen Blutelektrolyten, die auf oxydierende Vorgänge eine Wirkung ausüben und diese beschleunigen. Tatsächlich stellte ich bei meinen Experimenten in vitro eine schnelle und starke Verrostung des Eisensplitters in den Natriumlösungen und eine weniger schnelle in den Magnesiumlösungen fest. Als chemisch verrostungspotentiale Energie steht — laut den Ergebnissen meiner Experimente — das Natrium an erster Stelle, es folgt dann das Calcium und in letzter Reihe das Magnesium (Tabellen C—D—E).

Bei den experimentellen Laboratoriumsuntersuchungen hinsichtlich der *Verrostung eines Eisensplitters in vitro*, der *zusammen* mit Fragmenten von *Augenbestandteilen (Kammerwasser, Linse, Glaskörper und Uvea)* aufbewahrt wurde, ist aus Tabelle A ersichtlich, daß der Eisensplitter im Untersuchungszeitraum keine Anzeichen einer Verrostung aufwies, daß jedoch Veränderungen in Kammerwasser und Glaskörper entstanden, die zu einer Trübung dieser Augenbestandteile führten. In Gegenwart von Eisensplittern zeigte auch die Linse nach einer gewissen Zeit deutliche Trübungen. Im Uveadetritus zeigte der Eisensplitter schon vom ersten Tage an Anzeichen einer beginnenden Verrostung. Auch das Uveagewebe trat in deutliche Veränderung: es verflüssigte sich und wies eine gut wahrnehmbare Aufhellung der dunklen Farbe auf (Tabelle A). Die Untersuchungsobjekte wurden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Bei Körpertemperatur 37° im Thermostat zeigten dieselben Augenbestandteile mit Eisensplitter genau dieselben Veränderungen, nur war die Verrostung des Eisens noch betonter beim Uveagewebe und die dunkle Farbe noch heller geworden. Die Trübung der Glaskörper-Kammerwasser-Linse war bei Körpertemperatur noch intensiver. Die Eisensplitter blieben bei Körpertemperatur ebenso unverrostet wie bei der Zimmertemperatur (Tabelle B).

Wenn von Anfang des Versuches den Glasgefäßen — die die einzelnen Augenbestandteile zusammen mit je einem Eisensplitter enthielten — auch Blut beigegeben wurde, dann gestaltete sich der Verrostungsprozeß des Eisensplitters vollkommen anders. In allen Gefäßen, die je einen der Augenbestandteile, sei es Kammerwasser, Glaskörper oder Linse, enthielten, begann der Verrostungsprozeß schon von allem Anfang an, und in einem Zeitraum von vier Wochen kam es zu einer intensiven schwarz-braunen Verrostung des Eisensplitters. Das Blut verfärbte sich bei allen drei Versuchen zuerst grünlich und bekam einen merkwürdig

unangenehmen Geruch, der aber entschieden von dem Geruch der Verfaulung abwich. In den hermetisch abgeschlossenen Glasgefäßen trocknete das Blut langsam ein, Kammerwasser und Linse trübten sich vollkommen, um dann nach flockigem, rot-braunem Zerfall ebenfalls langsam einzutrocknen. Im Linse + Blut + Eisen-Versuch wurde die Linse zuerst trüb, verfärbte sich grünlich, verlor vollkommen die Transparenz, um nachher in langsamer Vertrocknung zu einer dunkelbraun-roten Masse zu werden. Bei diesen Versuchen hat also entschieden das Blut im Kontakt mit Kammerwasser-Glaskörper-Linse und Eisen als Verrostungspotential-Energie gewirkt und war somit die indirekte Ursache des Eisenverrostungsprozesses (Tabelle F).

Klinisch-empirisch-experimentelle Versuche an Kaninchenaugen in vivo

In der zweiten Serie wurden Kaninchenaugenversuche in vivo vorgenommen, um die Verträglichkeit dieser Augen bei intraocularen Eisensplittern auf Grund von klinischen Beobachtungen zu verfolgen.

Es wurden je zehn Kaninchen einer Gruppe zugeteilt. Bei der *ersten Gruppe* wurde, unter sorgsamster Vermeidung jeglicher Blutung, der Eisensplitter mittels Cornealschnitt in die vordere Kammer des rechten Auges eingeführt. Am linken Auge desselben Kaninchens wurde, nach Einführung des Eisensplitters mit der Corneallanzette in die Vorderkammer, die Iris mit dieser Lanzette leicht verletzt, so daß diese, genügend blutend, wenigstens die Hälfte der Vorderkammer mit Blut füllte. Dieser Art wurde mit allen zehn Kaninchen dieser ersten Gruppe vorgegangen.

Bei den zehn Kaninchen der *zweiten Gruppe* wurde der Eisensplitter durch eine Cornealwunde in die Vorderkammer des rechten Auges gebracht. Unter Vermeidung jeglicher Blutung wurde der Eisensplitter mit einer feinen Pinzette gefaßt, mit der Spitze in die Mitte der Linse des rechten Auges eingeführt und dort placiert. Am linken Auge desselben Kaninchens wurde dieselbe Operationsprozedur angewandt, mit dem Unterschied, daß man nach Verankerung des Eisensplitters in der Mitte der Linse, durch nochmalige Einführung der Lanzette in die Vorderkammer die Iris verletzte, um eine Blutung bis zur Füllung der Hälfte der Vorderkammer zu provozieren.

Bei der *dritten Gruppe* wurde den zehn Kaninchen der Eisensplitter in den Glaskörper eingeführt. Zu diesem Zwecke wurde an beiden Augen jedes Kaninchens eine Extraktion der Linse mit runder Pupille vorgenommen und der Eisensplitter mittels einer feinen Pinzette in die Vorderkammer und von dort durch die Pupille in die Tiefe des Glaskörpers eingeführt, womöglich hinter den Bulbusäquator und möglichst

nahe zum Hintergrund placiert. Am rechten Auge eines jeden Kaninchens dieser dritten Gruppe wurde jede Spur von Blutung vermieden. Hingegen provozierte man am linken Auge, nach dem Placieren des Eisensplitters im Glaskörper, eine ziemlich reichliche Blutung im Glaskörperraum mittels einer feinen Discissionsnadel, die im Kammerwinkel durch die Irisbasis in den Glaskörper eingestochen wurde.

Bei der *vierten Gruppe* wurde bei jedem der zehn Kaninchen der Eisensplitter intraocular in den suprachorioidealen Raum eingeführt und dort in direkten Kontakt mit der Chorioidea placiert. Der Eisensplitter wurde transskleral in der Nähe der Äquatorialgegend eingeführt, ein paar Millimeter von der Schnittwunde entfernt und dort verankert. Am rechten Auge wurde jegliche Blutung vermieden. Die Prozedur gelingt meistens durch vorsichtiges Eingehen mit der Spitze der Lanzette in die Sklera und nachher durch Aufheben der Schnittränder mit entsprechenden Haken. Demgegenüber wird bei den Kaninchen dieser Gruppe am linken Auge, nach Einführung des Eisensplitters, mit der Spitze der Lanzette die Oberfläche der Chorioidea verletzt und eine Blutung im suprachorioidealen Raum hervorgerufen, bis das Blut den Eisensplitter bedeckt.

Die für diese Versuche ausgewählten Kaninchen waren fast alle derselben Rasse, von dunklerer Farbe und beiläufig ein Jahr alt. Die in die Augen eingeführten Eisensplitter waren alle von derselben Größe — je 3 mm Länge und Breite — und entstammten demselben Stück Reineisen.

Nach der Operation wurden die Kaninchen zwei Monate lang klinisch ophthalmologisch periodisch untersucht und die Ergebnisse der Beobachtungen an den Augen wurden registriert. Von jeder Gruppe wird der Beobachtungsbefund nur je eines Kaninchens wiedergegeben, da das klinische Bild bei allen annähernd fast dieselben Veränderungen zeigte.

II. Serie — Gruppe 1. — Kaninchen von der ersten Gruppe. Einführung des Eisensplitters am 9. Mai gleichzeitig in das rechte (ohne Blut) und in das linke Auge (mit Blut).

Rechtes Auge (ohne Blutung). Augenbefund am 10. Juli. Augapfel normal, nicht gereizt und nicht hyperämisch, auch keine sonstigen äußeren Entzündungserscheinungen. Cornea vollkommen normal, keine Präcipitate. Am oberen Teil der Cornea, gegen den Limbus, entsprechend der Eingangswunde, ist eine Parenchymnarbe, mit der Basis nach unten, mit scharfen Rändern und von weißgrauer Farbe, sichtbar. Der eingeführte Eisensplitter liegt jetzt frei im Vorderkammerwinkel, ist glänzend silberfarbig, mit leicht rötlicher Verfärbung. Die Iris ist in der Nähe des Splitters nicht gereizt, nicht entfärbt, zeigt keine neugebildeten Gefäße und überhaupt kein Exsudat in der Umgebung. Was Struktur und Farbe anbelangt, ist die Regenbogenhaut vollkommen normal. Der Pupillenrand ist an dieser Stelle ein wenig in der Richtung des Fremdkörpers verzogen. Pupillenreflexe normal. Linse normal, weist keine Trübungen oder Ablagerungen auf der Oberfläche auf. Glaskörper rein, ohne Exsudat. Retina normal, Hintergrund ohne Defekte.

Linkes Auge (Kaninchen 1. Gruppe): Eisensplitter wurde am 9. Mai in die Vorderkammer, mit Blut, eingeführt und der Augenbefund betreffs Reaktion am 10. Juli abgelesen. — Vordere Augapfelgegend zeigt keine Reizerscheinungen, keine Entzündungserscheinungen in der Conjunctiva. Intraocularer Druck normal. Am oberen Teil der Cornea zeigt sich eine starke weiße Hornhaut-Irisnarbe, die von der Gegend, wo der Eisensplitter eingeführt wurde, in die Vorderkammer, bis in die Pupillengegend zieht und weiter am Eisensplitter endet, welcher seinen Silberglanz noch erhalten hat, aber im Narbengewebe vollkommen eingewickelt erscheint. Der Eisensplitter ist nach vorne mit der Cornea, nach rückwärts mit der Iris in Zusammenhang. Pupille in myosis, reagiert nicht bei Licht. Auf der Irisoberfläche sind zahlreiche kleine, runde, depigmentierte Stellen sichtbar, welche nach oben hin größer und auch zahlreicher sind. Am Pupillenrand ist die Irispigmentschicht ektropioniert. Auf der Linse sind kleine punkt- und linienförmige weiße Flecken und Pigmentablagerungen vorhanden. Vom Augenhintergrund kommt ein sehr leichtes, rotes Schimmern, beim Ophthalmoskopieren keine Hintergrundteile sichtbar, nur eine gelblich-braune Verfärbung.

II. Serie — Gruppe 2. — Kaninchen von der zweiten Gruppe (Linseneisensplitter). Einführung des Eisensplitters am 10. Mai in die Linse, gleichzeitig an beiden Augen. Augenbefund am 11. Juli.

Rechtes Auge (ohne Blutung). Der vordere Teil des Augapfels zeigt gar keine Anzeichen einer Reizung oder Entzündung. Conjunctiva-Cornea-Iris ohne Veränderungen. Trübung des Vorderkammerwassers und träge Pupillenreaktion. Linse stark getrübt, fleckige Teile ragen in die Vorderkammer, jedoch schimmert der silberglänzende Eisensplitter, an demselben Platz liegend, an dem er in die Linse eingeführt wurde, durch die Linsenmasse durch. Intraoculare Tension normal. Augeninnere nicht sichtbar.

Linkes Auge. Kaninchen der 2. Gruppe. Eisensplitter in Linse (mit Blutung). — Conjunctiva und Episklera mit vermehrten und erweiterten Gefäßen, die sich auf der Oberfläche und auch in die tieferen Schichten der Cornea verbreiten. Bei Spaltlampe sind gelb-dunkelbraune Präcipitate von verschiedener Größe auf der Innenfläche der Cornea zerstreut. Vorderkammerwasser stark getrübt. Pupille erweitert, sehr träge Lichtreaktion. Intraocularer Druck leicht erhöht. Starke Lichtscheu. Linse hat ihre Form ziemlich erhalten, zeigt kleinere und größere braune Niederschläge auf der Oberfläche und ist im ganzen von rötlich-brauner Farbe, jedoch vollkommen getrübt.

II. Serie — Gruppe 3. — (Glaskörper-Eisensplitter). Einführung des Eisensplitters in den Glaskörper (nach vorheriger Kataraktoperation), gleichzeitig an beiden Augen, am 14. Mai. Augenbefund am 15. Juli.

Rechtes Auge. Eisensplitter in Glaskörper, ohne Blut. Ohne äußere Anzeichen einer Entzündung. Erweiterte Skleralgefäße. Hornhautnarbe oben an der Einführungsstelle des Eisensplitters. Leichte Trübung des Vorderkammerwassers. Aphakie nach vorheriger Linsenextraktion. Glaskörper teilweise verflüssigt, zeigt viele, feinere und gröbere, nicht gefärbte, flockige Trübungen. Intraoculare Tension normal. Pupille mittelweit, reagiert gut. Der Eisensplitter liegt am Augenhintergrund, unten, zwischen Äquator und Papillengegend, in ein vernarbtes Exsudat eingehüllt, jedoch scheint seine Glanzfarbe derart durch, daß sie ophthalmoskopisch erkennbar ist. Augenhintergrund durch die zahlreichen Glaskörpertrübungen schwer sichtbar, jedoch — ohne besondere Veränderungen — wahrzunehmen.

Linkes Auge (Eisensplitter im Glaskörper + Blut). Ziemlich starke bulbäre und palpebrale Irritation. Leichte oculare Hypotension. Vorderkammerwasser trüb. Postoperative Aphakie. Iris zeigt depigmentierte Stellen und braun-rote Verfärbung. Pupille deformiert, sehr träge Reaktion. Hornhauthinterfläche mit rötlichen Pigmentklumpen bedeckt. Glaskörper vollgepfropft mit bei jeder Augenbewegung stark flottierenden, braun-rötlichen Flocken, aber ansonst total getrübt, mit feinem rötlichem Staub. Augenhintergrund durch die Glaskörpertrübung nur angedeutet.

II. Serie — Gruppe 4. — Eisensplitter im suprachorioidealen Raum, auf der Aderhaut liegend, in der Äquatorialgegend. Einführung des Eisensplitters transskleral, gleichzeitig an beiden Augen, am 20. Mai. Augenbefund am 25. Juli.

Rechtes Auge (Eisensplitter ohne Blut im suprachorioidealen Raum). — Kongestive Zeichen am vorderen Teil des Augapfels, leicht erweiterte Episkleralgefäße. Cornea normal. Iris leicht hyperämisch. Pupille verengt, reagiert bei Licht. Vorderkammer klar. Leichte, zerstreute Linsentrübungen, besonders im hinteren Teil der Linse. Einzelne Glaskörpertrübungen. Hintergrund jedoch sichtbar, zeigt starke Depigmentierungsstellen, besonders in dem oberen, hinteren Teil, wo eine große chorioretinale atrophische Zone (Gegend des Eisensplitters) wahrzunehmen ist.

Linkes Auge (Eisensplitter im suprachorioidealen Raum + Blut). — Augapfel stark hypotonisch. Stark erweiterte und vermehrte conjunctivale und corneale Gefäße. Cornea-Parenchym trüb, weiß-bläulich; neugebildete Gefäße im Cornea-Parenchym. Auf der Hinterfläche rostbraunes Präcipitat. Irisfarbe stark bräunlich verfärbt, Konfiguration vollkommen undeutlich. In der Pupille organisiertes Exsudat, das die Pupillengegend vollkommen ausfüllt (nach abgelaufener Iridocyclitis), eine mehr dunkelbraun-rötliche Farbe aufweist und mit dem Irisrand vollkommen verwachsen ist. Augapfel beim Antasten der Sklera in der Operationsgegend stark schmerzhaft.

Diskussion über die Kaninchenversuche in vivo

Die Beobachtungen der Kaninchenversuche in vivo hinsichtlich der Toleranz des Auges bei intraocularen Eisensplittern sind — was das gegenseitige Verhältnis von Eisensplitter-Blut-Augenbestandteile anbelangt — klinisch und experimentell vollkommen im Einklang mit den praktisch-wissenschaftlichen Resultaten der Laboratoriumsversuche. Insgesamt 40 Kaninchen, die in vier Gruppen eingeteilt wurden, waren Gegenstand der Versuche. Jede Gruppe zählte je zehn Versuchskaninchen. Bei jedem Kaninchen wurde in das rechte Auge ein Eisensplitter ohne Blutung und in das linke Auge ein Eisensplitter mit Blutung operativ eingeführt. So hatte man bei jedem Tier und für jede Versuchsmethode eine genaue objektive Kontrolle.

Bei der *ersten Gruppe* wurde der Eisensplitter in die vordere Kammer eingeführt. Beim rechten Auge — ohne Blutung — trat während der Beobachtungszeit (2 Monate) keine Verrostung des Eisensplitters ein, es bildeten sich keine Entzündungserscheinungen des Auges, keine Uveitis, keine Symptome einer beginnenden Siderosis und die Sehschärfe

blieb — nach der Orientierungsfähigkeit des Tieres zu urteilen — gut. Hingegen zeigte das linke Auge — mit Blutung — klare entzündliche und degenerative Reaktionserscheinungen am vorderen Teil des Augapfels (Cornea-Präcipitate, Irisdepigmentation, Linsentrübungen, Verfärbungen, Pigment und Exsudat) und herabgesetzte Sehfunktionen. Der Eisensplitter wies schwache, aber ausgesprochene Verrostungsmerkmale auf. Auffallend war in Gegenwart des Eisensplitters die äußerst schnelle Gerinnung des im Kammerwasser befindlichen Blutes.

In gewissem Maße erklärt der äußerst kleine Gehalt des Kammerwassers an Natrium das Verhalten des Eisensplitters in der vorderen Kammer (in vitro und auch in vivo), bzw. den Umstand, daß er dort längere Zeit fast unverändert bleiben konnte. Bei Blutzugabe zum Kammerwasser + Eisen in vitro und bei experimentell erzeugter Blutung in der Vorderkammer, durch Irisverletzung beim Einführen des Eisensplitters in vivo, tritt — wie unsere Versuche zeigten — die Verrostung des im Kammerwasser liegenden Eisensplitters viel schneller und intensiver ein. Dieser Verrostungsprozeß ist unter anderem auch auf die beschleunigende Wirkung des im Blute vorhandenen Natriums zurückzuführen, das vom Blut dem Kammerwasser abgegeben wird. Die biochemischen Untersuchungen von Scholz, betreffend die Verteilung vom Natrium im Plasma und im Kammerwasser, haben gezeigt, daß diesbezüglich eine Gleichgewichtsstörung in dem Sinne vorhanden ist, daß das Natrium im Blutplasma in viel größerer Menge vorhanden ist als im Kammerwasser. Dies bedeutet auch, daß das Kammerwasser im Vergleich mit dem Blutplasma in viel höherem Grade hypotonisch ist. Auch dieser Umstand trägt viel zur Beschleunigung der Verrostung des in die Vorderkammer eingedrungenen Eisensplitters bei, falls es bei der Verletzung auch zu einer Blutung im Kammerwasser kam. Man muß in diesem Falle auch an den größeren osmotischen Druck des Blutes, im Vergleich mit demjenigen des Kammerwassers, denken. Wenn alle diese Faktoren in Betracht gezogen werden, so muß der Transport des Natriums aus dem Blutplasma in das Kammerwasser als einer derselben bezeichnet werden, der beim Blutgemisch zum Kammerwasser den Eisenverrostungsprozeß beschleunigen kann. Nebenbei soll noch bemerkt werden, daß nach Daven und Luck die Konzentration des Bicarbonates im Kammerwasser des Menschen und des Affen viel niedriger ist als im Blutplasma.

Dasselbe Verhältnis zeigt *Gruppe 2* der Versuchskaninchen, bei denen der Eisensplitter in die Linse, ohne Blutung in das rechte, und mit Blutung in das linke Auge, eingeführt wurde. Gewiß ist dabei eine traumatische Katarakt entstanden mit allen ihren Folgen, jedoch sind keine Verrostungssymptome aufgetreten. Hingegen zeigte das linke Auge mit Blut und Eisen charakteristische Symptome, wie getrübtes

Kammerwasser, braun-rotes Präcipitat, erhöhten intraocularen Druck, erweiterte Pupille, träge Lichtreaktion, braun-rötlich gefärbte Katarakt, mit Niederschlägen auf der Oberfläche. Der Eisensplitter war verrostet.

Betreffend die Toleranz der Linse bei eingedrungenem Eisensplitter haben unsere Untersuchungen gezeigt, daß diese bei Verletzungen ohne intraoculare Blutung besonders ausgeprägt ist. Demgegenüber, bei Anwesenheit von Blut in der Linsengegend, das irritativ und entzündlich wirkt, melden sich in kurzer Zeit nach der stattgefundenen Verletzung die Verrostungserscheinungen, hervorgerufen durch die verrostungsbeschleunigenden Bestandteile des Blutes. Diesbezüglich hat Salit gefunden, daß die normale Linse 14.82% Kalium und 10.34% Phosphor enthält, wogegen Natrium (mit 7.91%), Calcium (mit 0,4%) und Chlor (mit 2,06%) in einem viel kleineren Prozentsatz vertreten sind. Nun dürfen wir dabei nicht vergessen, daß unsere Untersuchungen in vitro gezeigt haben, daß Kalium und Phosphor die Verrostung hindernde, hingegen Natrium und Chlor die Verrostung beschleunigende Elemente sind und daß demzufolge in der Linse die die Verrostung hindernden Salze überwiegen.

Die biochemischen Vergleichsuntersuchungen von Rizzini haben gezeigt, daß die Natriumkonzentration in der Linse viel kleiner ist als im Kammerwasser und daß demzufolge der Verrostungskoeffizient im Kammerwasser größer ist als in der Linse. Die klinischen Erfahrungen stimmen mit diesen Laboratoriumsuntersuchungen überein und zeigen, daß Eisensplitter in der Linse (ohne Anwesenheit von Blut) noch besser ertragen werden als in der Vorderkammer.

Die Ergebnisse unserer Laboratoriumsuntersuchungen in vitro und die experimentellen Kaninchenversuche in vivo, bezüglich der Widerstandsfähigkeit der Linse gegen Verrostungserscheinungen bei intraocularen Eisensplittern (ohne Anwesenheit von Blut), entsprechen vollkommen den klinischen Beobachtungen. Die klinische Tatsache ist ja allgemein bekannt, daß metallische Fremdkörper, also auch Eisensplitter, im Parenchym der Linse liegen bleiben können, wenn sie akzidentell nach Perforation der Hornhaut und Linsenkapsel in die Linse gelangen. Ich möchte betonen, daß es sich bei allen derartigen Verletzungen um denselben Weg des Eisensplitters beim Eindringen ins Augeninnere handelte, und zwar um den Weg Cornea-Vorderkammer-Linse, also durch avasculäre Augengewebe. Bei manchen derartigen Eisensplitterverletzungen kam es nicht einmal zur ausgedehnten Starbildung. Das sofortige Verkleben der Kapselwunde nach Eindringen des Eisensplitters in die Linse verhindert das Eindringen des Kammerwassers in das Linsengewebe und verhindert demzufolge auch die Ausbildung eines totalen Stars. Die sofortige Verklebung der Linsenkapsel

kann aber auch das Eindringen von Blut in die Linsenkapsel verhindern, und verhindert somit eventuell das Verrosten des Eisensplitters und dessen schwere klinische Folgen. Ebenso fehlen aus der Literatur nicht Mitteilungen über Eisensplitterverletzungen des Auges, bei denen der Eisensplitter noch lange Zeit nach der Verletzung im Linsengewebe klar geblieben ist und keine Anzeichen von Verrostung sichtbar wurden. So berichten über reaktionslos in der Linse eingeheilte Fremdkörper aus Eisen, nur mit partiellen Katarakten, aber mit guter Sehschärfe, Lyle (2 Jahre), Cramer und Paderstein (über 6 Jahre), Bachstez (7 Jahre), Blatt (über 8 bzw. 10 Jahre), Mayweg (15 Jahre) (nach Schenk). Interessant ist der Fall von Nottage, bei dem ein großer Eisensplitter 32 Jahre lang gut vertragen wurde und nur eine ganz kleine Linsentrübung zur Folge hatte. Einen Fall von Fremdkörper in der Linse, der 27 Jahre ohne Reaktion dort lag, teilte Wagenmann mit.

Gewiß ist das dauernde Klarbleiben der Linse nach Eindringen eines Eisensplitters ohne ausgedehnte Kataraktbildung klinisch eine äußerst wichtige Sache. Für äußerst wichtig halte ich aber vom pathologischen Standpunkt aus die Feststellung, daß ebensolange auch die Symptome einer irritativen Uvealreaktion ausblieben und daß sich keine entzündlich degenerative siderotische Symptome meldeten, daß also keine Verrostung des Eisensplitters auftrat.

Auch die *dritte Gruppe* mit *Eisensplitter + Glaskörper* zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen dem rechten (Eisen ohne Blut) und dem linken Auge (Eisen mit Blut). *Ohne Blut* ist gute Verträglichkeit des Eisensplitters mit Glaskörpertrübungen zu konstatieren, *mit Blut* schwere entzündliche Erscheinungen unter der Form von Uveitis und Hyalitis, mit unsichtbarem Augenhintergrund. Falls sich der Eisensplitter im Glaskörper befindet, wird er nur dann rosten, wenn das Blut mit dem Splitter in direkte Berührung kommt. Wenn jedoch die Blutung nicht im Glaskörper, sondern in anderen Teilen des Auges entstehen sollte, dann wird das Blut schwer in den Glaskörper eindringen können und die Verrostungserscheinungen werden ausbleiben, weil in diesem Falle die Flüssigkeit nicht in den Glaskörper eindringen kann, da doch der Glaskörper im Vergleich zum Blut eine hypertonische Flüssigkeit ist und mehr Natriumchlorid als das Blutplasma enthält.

Die *vierte Gruppe* der Kaninchenversuche (Chorioidea-Eisen) mit oder ohne Blut bestätigte die bekannte klinische Tatsache, daß die Eisensplitterverletzungen, die die Uvea betreffen, zu schweren entzündlichen und siderotischen Symptomen führen können. Der Blutreichtum dieser Gewebe, der sofortige Kontakt des Blutes mit dem Eisen bei der Verletzung, erklären bei unseren Versuchen die schweren Folgen unter der Form von starker Verrostung des Eisensplitters und den schweren

pathologischen Erscheinungen der Augengewebe, die dabei entstehen, und zu dem Verlust der Sehschärfe führen.

Auf jeden Fall scheint es aber bemerkenswert, daß bei keinem einzigen der Kaninchenversuche eitrige intraoculare Entzündungen zu konstatieren gewesen sind, auch nicht bei den schweren Uvealentzündungen, die zur langsamen Atrophie des Auges führten. Übrigens zeigt uns auch die klinische Erfahrung, daß es nach intraocularen Eisensplitterentzündungen nur in den seltensten Fällen zu einer suppurativen Uveitis kommt, wahrscheinlich nur in denjenigen Fällen, in denen die Eitermikroben von außen (eventuell durch eine vorhandene Dakryocystitis purulenta oder am Eisensplitter haftende Impuritäten) ins Auge geschleudert worden sind. Die Eisensplitterverletzungen führen, wie erwähnt, entweder zu akuten Formen der Uveitis exsudativa oder zu chronisch verlaufenden siderotischen pigmento-degenerativen Formen.

Die Ursache dieser experimentellen und klinischen Tatsache kann in der „oligodynamischen Wirkung" des metallischen Eisens auf die Bakterien gesucht werden, die eine desinfizierende ist. Der Grundversuch der oligodynamischen Wirkung stammt von Behring. Ein Stück Metall (Eisen, Kupfer oder Silber) wird auf einen beimpften, festen Nährboden gelegt. Es zeigt sich, daß in der unmittelbaren Umgebung des Metalls ein schmaler, mehrere Millimeter breiter Hof zu erkennen ist, in dem das Wachstum der Bakterien gehemmt wurde, während auf den übrigen Partien des Nährbodens ein der Bakterienart und dem verwendeten Nährboden entsprechendes gleichmäßiges Wachstum erfolgt. Diese oligodynamische Wirkung des Eisens auf die Bakterien wurde mir durch meine diesbezüglichen Versuche mit Augengeweben bestätigt. Diese Versuche waren für mich, hinsichtlich der klinischen Bilder, die wir bei Augenverletzungen mit Eisensplittern sehen, sehr lehrreich. Die Versuche zur Feststellung der oligodynamischen Wirkung des Eisens habe ich folgendermaßen angestellt: Es wurden separat Linse, Glaskörper und Uvea in Glasgefäßen, in einer entsprechenden Menge destillierten Wassers bei Zimmertemperatur gehalten. Diese Augenteile bekamen rasch eine grünliche Verfärbung, putriden Geruch und eitrig-geschmolzene Konsistenz und Aspekt. Hingegen sind bei den Augenbestandteilen im Parallelversuch, bei dem in das Gefäß auch ein Eisenstückchen eingelegt wurde, derartige Veränderungen wie in den Glasgefäßen ohne Eisenzugabe, überhaupt nicht oder nur viele Wochen später aufgetreten. Entsprechend diesen Versuchen scheint Eisen auf Gewebe eine fäulnishindernde Wirkung ausüben zu können. Es scheint tatsächlich, daß die Gegenwart eines Metalls (Eisen) durch freiwerdende Metallionen auch eine desinfizierende Wirkung haben kann.

Schlußfolgerung

Die Laboratoriumsversuche in vitro und die Kaninchenversuche in vivo haben gezeigt, daß beim Eindringen eines vollkommen reinen, klaren, scharfkantigen, aseptischen, sozusagen sterilen Eisensplitters in Kammerwasser — Linse — Glaskörper durch Gewebe, die kein Blut enthalten, und auf dem Wege zu diesen Augenteilen keine groben Verletzungen (Zerreißungen) verursacht wurden, bzw. Blut überhaupt nicht in Kontakt mit dem Eisensplitter kam, der Eisensplitter auch längere Zeit ohne Verrostungserscheinungen vom Auge ertragen werden kann, ohne dabei akut entzündliche Uveitiden oder chronische entzündlich-degenerative siderotische Augenveränderungen zu verursachen. Aber auch bei Entwicklung einer Siderosis wird der Verrostungsprozeß und seine entzündlich degenerativen Symptome im menschlichen Auge in Anwesenheit eines Eisensplitters viel länger dauern als bei den experimentellen Prozessen, eine Tatsache, die auf die langsame Flüssigkeits-Zirkulation und den Flüssigkeits-Austausch im Auge zurückzuführen ist.

Andererseits sind aber manchmal die pathologischen Folgen bei Eisensplitterverletzungen beim Menschen, als traumatische Folgen, in Wirklichkeit viel ärger. Können doch grobe, vielkantige Eisensplitter beim Anschlagen der Augenwand und beim Eindringen ins Augeninnere die Gewebe stark verletzen, zerreißen, Blutungen verursachen, und sehr oft ist der Fremdkörper, wenn er auch aus Eisen ist, nicht ganz rein. So sind auch die schweren Komplikationen am verletzten Auge zu erklären, auch in Fällen, in denen der Eisensplitter aus dem Auge entfernt wurde.

Die drei erwähnten Bedingungen, welche eine wahrscheinliche Toleranz gegenüber einem intraocularen Eisensplitter im verletzten Auge sichern sollen, und zwar 1. ein steriler, scharfkantiger Eisensplitter, 2. keine tiefgehende, starke Verletzung der Augengewebe und 3. kein Kontakt des Eisensplitters mit Blut, sind beieinander seltener vorhanden. Aber schon die bloße Feststellung, daß bei und nach der Augenverletzung mit einem Eisensplitter diese drei Bedingungen vorhanden sind, kann von prognostischer Hinsicht sehr wertvoll und auch für unser therapeutisches Vorgehen, hinsichtlich einer Entfernung des Eisensplitters oder einer konservativen Therapie, maßgebend sein. Auch kann als therapeutische Schlußfolgerung gelten, daß man bei jeder frischen Fremdkörper-(Eisen-)Verletzung, mit intraocularem Sitz des Eisensplitters, schnellstens und am energischsten danach trachten muß, jede Spur von Blut auf mechanischem oder operativem Wege zu entfernen oder wenigstens durch orale oder parenterale Darreichung von Arzneien die Resorption des Blutes zu beschleunigen.

Zusammenfassung

Die langjährigen Beobachtungen von Augenverletzungen mit Eisensplittern, die intraocular blieben, hat klinisch gezeigt, daß die Toleranz des Auges gegen das Eisen um so größer war und von schweren intraocularen Komplikationen diejenigen Fälle verschont blieben, bei welchen beim Eindringen des Eisensplitters im Auge keine intraoculäre Blutung entstand.

Die experimentellen Untersuchungen zeigten, daß die Salzlösungen (Blutbestandteile) mit Eisensplittern einen starken Verrostungsprozeß aufwiesen in den Glasgefäßen, denen auch Blut zugegeben wurde. Dasselbe geschieht mit den Augenbestandteilen und Eisensplittern (Kammerwasser, Linse, Glaskörper, Uvea).

Das schnellere Verrosten eines Eisensplitters im Kontakt mit Blut wird durch die Bestandteile des Blutes bewirkt, welche den Verrostungsprozeß biochemisch beschleunigen.

In der zweiten Serie wurden Kaninchen-Augenversuche in vivo vorgenommen, um die Verträglichkeit dieser Augen bei intraocularen Eisensplittern auf Grund von klinischen Beobachtungen zu verfolgen.

Die Beobachtungen der Kaninchenversuche in vivo betreffs Toleranz des Auges bei intraocularen Eisensplittern sind klinisch und praktisch vollkommen im Einklang mit den Ergebnissen der Laboratoriumsversuche in vitro.

Literatur

Amsler, M., A. Brueckner, A. Franceschetti, H. Goldmann u. E. B. Streiff: Lehrbuch der Augenheilkunde. Basel: Karger 1954.

Axenfeld, Th.: Lehrbuch und Atlas der Augenheilkunde. Jena: Gustav Fischer 1920.

Ballantyne, J. F.: Siderosis bulbi. Brit. J. Ophthal. **38**, 727—733 (1954).

Barling, G. M.: Unusual case of a intraocular foreign body. Brit. J. Ophthal. **37**, 116—118 (1953).

Benetato, Gr.: Curs de fiziologie medicala. Ediţia medicală. Cluj. 1952.

Berardinis, E.: The presence of a direct oxidative cycle in the retina. Ophthalmologica (Basel) **138**, 419—422 (1959).

Blatt, N.: The tolerance of the crystallin lens to metallic foreign body. Amer. J. Ophthal. **13**, Nr 2, 132—136 (1924).

Cibis, A., T. Jamashita and T. Rodriguez: Clinical aspects of ocular siderosis and hemosiderosis. Arch. Ophthal. (Chicago) **62**, 180—187 (1959).

Cibis, P., and T. Jamashita: Experimental aspects of ocular siderosis and hemosiderosis. Amer. J. Ophthal., Ser. III **48**, 465—480 (1959).

Colenbrander, M. C.: Eisen im Auge. Ned. T. Geneesk. **1955**, 3762—3767.

Davson, H.: A comparative study of the aqueous humour and cerebrospinal fluid in the rabbit. J. Physiol. (Lond.) **129**, 111—133 (1955).

— W. S. Duke Elder and D. M. Maurice: Changes in ionic distribution following dialysis of aquaeous humour against plasma. J. Physiol. (Lond.) **109**, 32—40 (1949).

—, and M. Luck: A note on the distribution of sodium between plasma and aqueous humor. Amer. J. Ophthal. **41**, Nr 5, 809—812 (1956).

— P. A. Matchett and J. R. Roberts: Comparative studies of the distribution of chloride between plasma and aqueous humor. J. Physiol. (Lond.) **116**, 47—48 (1952).

Green, H., C. A. Bocher and J. H. Leopold: Carbonic anhydrase and the elaboration of bicarbonate ion in the rabbit eye. Arch. Ophthal. (Chicago) **53**, H. 4, 472—474 (1955).
— M. Mann and J. Sawyer: Elaboration of bicarbonate ion in intraocular fluids. Amer. J. Ophthal. **42**, Nr 4, 195—199 (1950).
Heald, K., and M. E. Langham: Permeability of the cornea and the blood-aqueous barrier to oxigen. Brit. J. Ophthal. **40**, H. 12, 705—720 (1956).
Hodgson, T. H.: The chloride content of blood serum and aqueous humour. J. Physiol. (Lond.) **94**, 118—123 (1938).
Jida, M.: Phosphatase der Hornhaut. Acta Soc. Ophthal. Japon. **59**, 44—58, 109—122 (1955).
Kindel, M.: Intraokulare Splitterverletzungen. Diagnose und Therapie. Klin. Mbl. Augenheilk. **126**, 608—618 (1955).
Kleifeld, O., u. O. Hockwin: Über den Kohlenhydratstoffwechsel der Linse in Abhängigkeit vom Lebensalter und bei experimentell erzeugten Stoffwechselstörungen. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **60**, 101—107 (1957).
— — u. R. Fuchs: Untersuchungen über die wasserlöslichen Eiweiße in Kern und Rinde der Linsen alter und junger Tiere und menschlicher klarer und getrübter Linsen. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **60**, 108—111 (1957).
Kojima, K., M. Jida u. M. Jkema: Histochemische Studie über Phosphatase bei Siderosis bulbi. Acta Soc. Ophthal. Japon. **63**, 3649—3652 (1959). [Japan.]
— S. Okada u. M. Jkema: Histochemische Studien über Bernsteinsäure-Dehydrase bei Siderosis Retinae. Acta Soc. Ophthal. Japon. **63**, 3873—3877 (1959).
Mueller, H., O. Kleifeld, H. Arens, U. Dardenne, R. Fuchs and D. Hockvin: The phosphorus metabolism in the lens. Amer. J. Ophthal. **42**, H. 3, 431—473 (1956).
Nešić, D. P.: Kurzer Rückblick auf die elektromagnetischen Extraktionen der intraokularen Fremdkörper. Med. Glasnik. **9**, 264—268 (1955).
Rao, S. S., M. E. Kulkarni, S. N. Cooper and Radhakrishnan: Analysis of proteins of bovine lens, vitreous and aqueous by electrophoresis and by Oudins gel diffusion technique. Brit. J. Ophthal. **39**, 163—169 (1955).
Rizzini, V.: Determinazione del sodio e del potassio nell'umor aqueo e nei cristallino del coniglio per mezzo dello spettrofotometro a flamma di Beckmann. G. ital. Oftal. **8**, Nr 6, 461—469 (1955).
Salit, P.: The mineral constitution of human cataract. Arch. Ophthal. (Chicago) **30**, 255—258 (1943).
Schenk, H.: 11 Jahre reaktionslos eingeheilter Fremdkörper in der durchsichtigen Linse. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 259—261 (1956).
Scholz, R. O.: Further studies in the steady-state ratio of sodium between the plasma and aqueous humor in the guinea pig and monkey. Amer. J. Ophthal. **33**, 420—424 (1950).
Stein, R.: Siderosis bulbi. Acta med. orient. (Tel-Aviv) **14**, 208 (1955).
Suellmann, H.: Chemie und Stoffwechsel des Auges, S. 331—341.
Suran, A. A., and W. K. MacEwen: Residual proteins of the vitreous. Amer. J. Ophthal. **42**, H. 4, 338—341 (1956).
Tomar, V. P. S.: Intraocular magnetic air-gun shot. Brit. J. Ophthal. **39**, 50—51 (1955).
Vincentiis, M., and M. Testa: Researches for biochemic characterizing of the phosphomonoesterase of ocular tissues. Acta ophthal. (Kbh.) **37**, 491—494 (1959).

Professor Dr. Nikolaus Blatt, Strada Caimatei No. 18., Bukarest (Rumänien)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 518—526 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Debrecen
(Direktor: Prof. A. Kettesy)

Einige Bemerkungen zur „Actio praeventiva antistrabismatica" von Karpowicz auf Grund unserer Refraktionsuntersuchungen an Frühgeborenen und Säuglingen

Von

L. Molnár

Mit 1 Textabbildung

Anläßlich des 1958er Ophthalmologenkongresses in Brüssel berichtete Karpowicz über die Prävention des Strabismus, die er dann „Actio Praeventiva Antistrabismatica" (A.P.A.) nannte. Die Untersuchung der Refraktion von 874 Säugligen im Alter zwischen 7—12 Monaten ergab bei 72 Ametropie. Diesen verschrieb er Augengläser und nach 4 Jahren konnte bei keinem Kinde Strabismus beobachtet werden. — Diese Ausführungen dürften von allen, die sich mit den Problemen des Strabismus befassen, mit regem Interesse verfolgt worden sein, zumal er auch versuchte, auf die Entstehungsursachen des Schielens hinzuweisen. Nun möchten wir uns in dieser Mitteilung keineswegs mit der Genese des Schielens befassen, nachdem aber Karpowicz anscheinend die Ursache — wenn auch indirekt — in erster Linie in der Refraktion des Auges sucht, bewegten sich unsere Untersuchungen gleichfalls in dieser Richtung.

Die Refraktion des Auges wurde früher — und auch in den letzten Jahren — von vielen untersucht. Am bekanntesten und wirkungsvollsten war die Theorie von Steiger, der nach Messung der Cornealrefraktion von 3000 Kindern im 6.—7. Lebensjahr feststellte, daß diese — wie im allgemeinen die sonstige Masse des Körpers — der Binomialkurve folgt. Hieraus folgerte er, daß sich die Brechmedien wie auch die Länge des Auges ähnlich verhalten. Auch die Untersuchungen von Scheerer, Tron, Stenström u.a. bestätigen dies. Steiger betrachtete als Ursache der Ametropie, besonders aber der Myopie, die fehlerhafte Kombination dieser Konstanten. Kettesy vertritt die Meinung, daß die Entfaltung der Brechkraft mit der Entwicklung des Auges zusammenhängt und teilweise als eine Wachstumserscheinung aufzufassen ist. Deshalb ergänzte er die Steigersche Theorie mit dem Begriff der Stabilisation.

Die Refraktion des Auges von Früh- und Neugeborenen sowie Säuglingen wurde schon von bedeutend wenigeren untersucht, wahrscheinlich

wegen der Durchführungsschwierigkeiten, obgleich daraus auf die Entwicklung des Auges den Zusammenhang zwischen Refraktion und Augenachse sowie auf die von KARPOWICZ aufgeworfene Prävention des Strabismus wertvolle Folgerungen gezogen werden können. Die durchschnittliche Refraktion von Neugeborenen und 1 Monat alten Säuglingen wurde von HORSTMANN (1884) mit +2,4 D, von SCHLEICH (1884) mit +4,4 D, von GERMANN (1885) mit +5,3 D, von HERRNSHEISER (1892) mit +2,3 D, von DE VRIES (1901) mit +2,4 D, von STEIGER (1913) mit +2,4 D, von SLATAPER (1950) mit +232 D ermittelt. Obwohl die Summierung dieser Durchschnittswerte nicht ganz logisch ist, ist die Bestimmung des Mittelwertes trotzdem recht interessant, zumal er +3,07 D entspricht. Unser Mittelwert beträgt +3,05 D, wenn hierbei der Durchschnittswert von +3,2 D von 2—7tägigen Neugeborenen und der von +2,9 D von 7—30tätigen Säuglingen berechnet wird (Tabelle 1). Wir glauben, daß

Tabelle 1

Lebensalter	Anzahl	Hyperopie %	Emmetropie %	Myopie %	Durchschnittswert der Dioptrien
Frühgeborene:					
2—7 Tage . . .	84	91,8	2,3	5,9	+3,9
Neugeborene:					
2—7 Tage . . .	81	92,6	3,7	3,7	+3,2
Frühgeborene und Säuglinge:					
7—30 Tage . .	148	91,6	5,4	4,0	+2,9
Säuglinge:					
1—6 Monate . .	165	90,4	5,4	4,2	+2,7
6—12 Monate .	113	89,5	6,1	4,4	+2,6
Kinder:					
1—2 Jahre . . .	48	77,2	18,7	4,4	+2,4
2—5 Jahre . .	83	77,0	17,0	6,0	+1,9

sich dieser Wert der Realität am meisten nähert. Ohne Zweifel besteht zwischen den Refraktionsdurchschnitten der einzelnen Autoren eine ziemlich große Differenz. Nur *darin stimmen alle überein, daß die meisten Neugeborenen mit Hypermetropie zur Welt kommen.* Auch die Differenz in der prozentualen Bestimmung dieser Neugeborenen-Hypermetropie ist ziemlich beträchtlich. JAEGER gibt sie mit 17% (1861), ELY mit 72% (1880), HORSTMAMM mit 88%, SCHLEICH mit 100%, HERRNHEISER mit 99,9%, DE VRIES mit 79,5%, MAWAS (1934) mit 70%, COOK und GLASSCOCK (1951) mit 73% an. Bei Summierung dieser Angaben erhält man einen Mittelwert von 74,8%. Unsere Untersuchungen ergaben 92,1%. Dieser große Unterschied ist wahrscheinlich auf die Verschiedenheit der Bestimmungsmethoden zurückzuführen, obwohl z. B. die Erweiterung der Pupille in allen Fällen mit Atropin erfolgte. Neuerdings haben COOK

und Glasscock sogar alle 6 Std, insgesamt viermal, 1%iges Atropinsulfat getropft und nachher das Auge mit einem solchen Lidsperrer eröffnet, durch den die Bewegung des Bulbus eingeschränkt wurde. Auch daraus ist ersichtlich, daß die unterschiedlichen Untersuchungsverhältnisse recht viele Fehlerquellen bergen können. Wesentlich ist, daß die Lidspalte geöffnet werden soll, gleichviel ob mit der Hand, dem Desmarres-Löffel oder dem Lidsperrer. Zu den beiden letzteren ist eine Anaesthesie mit Pantocain notwendig. Zu dem kann auch die Frage nicht vernachlässigt werden, ob der Säugling niedergelegt, oder durch eine Assistentin im Schoß gehalten wird. Beim Imschoßhalten ist die genaue Einhaltung der Skiaskopie-Entfernung schwerer und birgt in sich mehrere Fehlerquellen, da das Offenhalten des Auges fast unmöglicht ist (das Auge der Neugeborenen ist geschlossen) und die Säuglinge meist auch mehr weinen. Das Weinen kann aber die Untersuchung undurchführbar machen, da sich die Säuglinge dabei so anstrengen, daß sich die Hornhaut gleichsam verdunkelt und kaum rotes Licht zu erhalten ist. — Falls man genaue Resultate zu erhalten wünscht, sind diese als Kleinigkeiten erscheinenden Gesichtspunkte strengstens zu beachten.

Die Untersuchungen wurden bei uns wie folgt durchgeführt. Bei täglich zweimaliger Einträufelung von Atropin wurde die Pupille 3 Tage lang erweitert. Den im Wickelkissen befindlichen Säugling legten wir auf eine 50 cm hohe Bank und führten — über ihm stehend — die Skiaskopie aus einer Entfernung von 1,5 m durch. Die Eröffnung des Auges mit der Hand erwies sich als ungeeignet, da die Kinder davon schnell reizbar wurden und bald angestrengt zu weinen begannen. Deswegen öffneten wir das Auge — nach vorangehender Anaesthetisierung mit Pantocain — mit dem Desmarres-Löffel oder dem Pretorischen Lidsperrer, weil sie dies besser vertrugen. Hierzu müssen wir jedoch bemerken, daß selbst der kleinste in Gebrauch befindliche Desmarressche Lidhalter oder Pretorische Lidsperrer so groß ist, daß er kaum unter das Augenlid des Säuglings gelegt werden kann. Deshalb mußten zu diesen Untersuchungen solch kleine Lidhalter und -sperrer angefertigt werden, deren Größe kaum die Hälfte der üblichen Geräte erreichte. (Diese sind dann auch bei Operationen an Säuglingen besser verwendbar.) Bei Einsetzen dieser Instrumente unter das Augenlid weinten die Säuglinge meistens gar nicht, oder wenn sie doch anfingen, gewöhnten sie sich rasch und die Untersuchung verlief ungestört. (Nach der Skiaskopie wurde auch der Fundus untersucht, hauptsächlich bei Frühgeborenen, die an der konditionierten Abteilung Sauerstoffbeatmung erhalten hatten. Retrolentale Fibroplasie konnten wir unter 84 Frühgeborenen in einem Falle beobachten.)

Die erhaltenen Ergebnisse veranschaulicht Tabelle 2, in der die Untersuchungen der 2—7 Tage alten Frühgeborenen, der 2—7 Tage alten Neugeborenen, der 30tägigen, $1\frac{1}{2}$- und 1jährigen Säuglinge sowie der 2- und 2—5jährigen Kinder gesondert angeführt sind. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß das prozentuelle Verhältnis der Hypermetropie bei Frühgeborenen kleiner (91,8%), die durchschnittliche Refraktion des Auges hingegen größer (+3,9 D) ist, während dies bei Neugeborenen gerade umgekehrt liegt, zumal hier das prozentuelle Verhältnis höher, der durch-

schnittliche Dioptriewert hingegen niedriger ist (92,6% und +3,2 D). Nach einer Woche ermäßigte sich das prozentuelle Verhältnis der Weitsichtigen, wie auch die durchschnittliche Refraktion des Auges. Im Alter von 1—2 Jahren kann schon eine ausgesprochene Verschiebung in Richtung der Emmetropie beobachtet werden. Demnach dominiert bei Frühgeborenen scheinbar nicht eine Achsenweitsichtigkeit, zumal es auch unvorstellbar ist, daß ihre Augen größer sein sollten als die der Neugeborenen.

Tabelle 2

Lebensalter	Anzahl	−4	−3	−2	−1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Frühgeborene:																	
2—7 Tage	84	1	1	2	1	2	4	11	16	15	11	8	3	7	—	1	1
Neugeborene:																	
2—7 Tage	81	—	1	—	2	3	5	12	18	22	15	3	—	—	—	—	—
Frühgeborene und Säuglinge																	
7—30 Tage	148	—	—	3	3	8	18	21	45	19	16	7	6	2	—	—	—
Säuglinge:																	
1—6 Monate:	165	1	2	2	3	9	21	34	36	25	19	8	5	—	—	—	—
6—12 Monate	113	—	2	—	3	7	8	19	47	15	10	2	—	—	—	—	—
Kinder:																	
1—2 Jahre	48	—	1	1	—	9	3	8	17	5	3	—	1	—	—	—	—
2—5 Jahre	83	1	—	2	2	14	13	17	22	7	3	1	1	—	—	—	—

Wahrscheinlich besteht dies auch in den späteren Monaten. Natürlich könnte diese Auffassung besser gestützt werden, wenn wir auch die Brechkraft der Cornea gemessen hätten. Dies versuchten wir denn auch, jedoch erfolglos. Aus den Messungen von Weiss und Grod und aus den zusammenfassenden Graphikons von Favaloro ist es aber ersichtlich, daß die Gewichtszunahme der Augäpfel hauptsächlich auf die ersten Jahre fällt und bereits im zweiten Lebensjahr die 7—7,5 g des Erwachsenenalters beinahe erreicht, wie auch der 9 mm-Durchmesser der Cornea bei der Geburt fast endgültig (11,4 mm) ist. Deshalb kann angenommen werden, daß sich während des Wachstums auch die Krümmung der Cornea verändert, obwohl manche Autoren eine frühzeitige Stabilisierung betonen. Badtke behauptet, daß sich am frühesten die Entwicklung der Cornea und des rückwärtigen temporalen Augenabschnittes abschließt. Letzteres wird auch dadurch bezeugt, daß die Fovea bereits im intrauterinen Leben zum Vorschein kommt bzw. stabil wird, da sich die Entfernung zwischen der Papille und der Macula selbst unter myopischen Verhältnissen nicht verändert. In der Ausgestaltung der Refraktion des Auges spielen aber auch andere Faktoren eine wichtige Rolle, so die Entwicklung der Linse und die Achsenlänge. Gemäß Angaben von Sappey und Jäger beträgt der Durchmesser der Linse bei einem 7 Monate alten Embryo 6 mm, bei Neugeborenen 7 mm, im Alter von 10 bis

12 Jahren 8 mm und erreicht erst im 17.—18. Lebensjahr seine endgültige Länge von 9 mm. Jene praktische Erfahrung, daß eine frühzeitige Linsenentfernung hemmend auf das Wachstum des Auge wirkt, bestätigt die stimulierende Wirkung der Linse auf die Größe des Bulbus und der Cornea, obgleich laut Badtke in der Entwicklung des Augapfels trotzdem dem Augenbecher die primäre Rolle zufällt. Auf alle Fälle verfügt aber die Entwicklung der Linse in der Ausgestaltung der Krümmung und Brechkraft der Cornea über eine gewisse Bedeutung.

Tabelle 3

Autor		+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10
Schleich	Anzahl	6	27	41	68	68	58	31	1	—	—
	%	2	9	13,7	23	23	19	10	0,3	—	—
Horstmann	Anzahl	16	16	36	14	4	2	—	·	·	—
	%	18,1	18,1	40,9	15,9	4,6	2,9	—	·	·	—
Herrnheiser	Anzahl	563	683	319	251	72	30	—	—	—	—
	%	29,25	35,7	16,1	13,1	3,76	1,56	—	—	—	—
de Vries	Anzahl	10	15	12	12	6	5	1	1	—	—
	%	16,1	24,1	19,4	19,4	9,7	8,1	1,6	1,6	—	—
Cook u. Glasscock	Anzahl	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	%	20,5	17,6	12,0	7,0	4,6	3,1	1,9	0,7	0,2	0,3

Mit dem Wachstum der Größe des Augapfels bzw. der Länge der Augenachse ermäßigt sich die Refraktion. Unseren Messungen nach entsprechen einer neonatalen Achsenlänge von 17—18 mm im Durchschnitt +3,2 D, den 18,5 mm im 1.—2. Lebensjahr +2,4 D, der 22,5 mm langen Achse im 3.—5. Lebensjahr +1,9 D, während den 24,27 mm im erwachsenen Alter die Emmetropie gleichkommt. Im allgemeinen könnte behauptet werden, daß auf je 1 mm Wachstum der Augenachse eine Ermäßigung von einer halben Dioptrie entfällt. Demnach hängt die Ausbildung der Brechkraft mit der Entwicklung des Auges bzw. mit dem Wachstum der Augenachse zusammen. Jedoch ist dies beileibe keine enge Relation, denn wäre sie es, müßte die Refraktion der Neugeborenen etwa +17,6 D betragen. Dies verhält sich aber nicht so. Wahrscheinlich deshalb, weil sich die Entwicklung des Augapfels, der Cornea und der Linse — geradeso wie des Körpers — nicht gleichmäßig, sondern in gewissen Phasen abspielt.

In Tabelle 3 geben wir jene Angaben älterer und neuerer Autoren wieder, welche die Hypermetropen mengenmäßig und prozentuell — pro Dioptrie aufgeteilt — anführen. Die Daten stimmen nicht vollkommen überein, da bei Horstmann +3,0 D, bei Schleich +4—5 D, bei Herrnheiser +2,0 D, bei de Vries +2—4 D, Cook und Glasscock +1—3 D mit dem höchsten Prozentsatz auftreten. Laut dem

Graphikon von Wibaut — der die Untersuchungen der Alten in einer Refraktionskurve zusammenfaßte — liegt die Spitze bei +2,0 D, während dies bei der binomialen Kurve bei +3,0 D der Fall ist.

Tabelle 4 veranschaulicht unsere Untersuchungsergebnisse. Sie zeigt, daß das Maximum bei Frühgeborenen +3,0 D, bei Neugeborenen +4,0 D und später dann — bis zum 5. Lebensjahr — +3,0 D ist. Dies ist deshalb interessant, weil in dem sich mit den Zusammenhängen der Refraktion und dem Strabismus befassenden Schrifttum +2—6 D in ungefähr

Tabelle 4

Lebensalter		+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9	+10	+11
Frühgeborene:	Anzahl	4	11	16	15	11	8	3	7	—	1	1
2—7 Tage	%	5,2	14,4	20,8	19,5	14,4	10,3	3,8	9,0	—	1,3	1,3
Neugeborene:	Anzahl	5	12	18	22	15	3	—		—	—	—
2—7 Tage	%	6,7	16	24	29,3	20	4		—			
Frühgeborene und Säuglinge	Anzahl	18	21	45	19	16	7	6	2	—	—	—
7—30 Tage	%	13,4	15,8	33,5	14,2	11,9	5,3	4,5	1,4	—	—	—
Säuglinge:	Anzahl	21	34	36	25	19	8	5	—	—	—	—
1—6 Monate	%	14,1	23,7	24,3	16,7	12,7	5,3	3,2	—	—	—	—
Säuglinge:	Anzahl	8	19	47	15	10	2	—	—	—	—	
6—12 Monate	%	7,9	18,8	46,6	14,9	9,9	1,9	—	—			
Kinder:	Anzahl	3	8	17	5	3	—	1		—	—	—
1—2 Jahre	%	8,1	21,6	45,9	13,5	8,1	—	2,8		—	—	—
Kinder:	Anzahl	13	17	22	7	3	1	1	—	—	—	—
2—5 Jahre	%	20,3	26,5	34,5	10,9	4,6	1,6	1,6	—	—	—	—

70% vorkommen. In unseren Messungen ist dies zu 80—85% der Fall (allerdings beziehen sich unsere Untersuchungen nicht auf ausgewählte Fälle). Kettesy erwähnt, daß „wenn ein kleines Kind zu schielen beginnt, ist es fast sicher, daß es zwischen 2 und 6 dptr. übersichtig ist, meist jedoch 3,5 dptr.“. Donders — und später auch Hess — führen die relative Hypermetropie als eine der Ursachen des Strabismus an. Denn, obgleich zwischen der Akkommodation und Konvergenz ein Zusammenhang besteht, ist dieser Kontakt nicht sehr eng, da bei gleicher Konvergenz eine Möglichkeit zur Abänderung der Akkommodation nicht vorhanden wäre (relative Anpassungsfähigkeit). Aus ihrem Parallelogramm kann abgelesen werden, daß im Falle einer relativen Hypermetropie die positive Seite der relativen Akkommodationsfähigkeit +3,5 D beträgt. Falls bei Fernsicht zur Akkommodation mehr Dioptrien benötigt werden, konvergiert das Kind, d.h. es schielt. Betrachten wir Abb. 1 von diesem Gesichtspunkt. Durchgehend kulminiert +3,0 D. Bei Neugeborenen und 1 Monat alten Säuglingen erreicht dieser Wert 33,5%. Gleichzeitig aber dominieren

auch die +3,0 D übersteigenden Werte, zumal der rechte, absteigende Ast der binominalen Kurve nicht steil herabfällt, sondern sich dahinstreckt. Bei halb- bis einjährigen Kindern erreicht die Spitze bereits 46,6%, während sich die höheren Dioptriewerte gleichzeitig ermäßigen. Die Veränderung ist auch noch im 1.—2. Lebensjahr nicht wesentlich. Eigentlich beginnt das Sinken der Spitze erst im 2. Lebensjahr, wobei sich die Kurve gleichzeitig nach links, d.h. in Richtung der Emmetropie verschiebt, und auch ihr rechter, absteigender Ast steiler wird. Daraus können nachstehende Folgerungen gezogen werden:

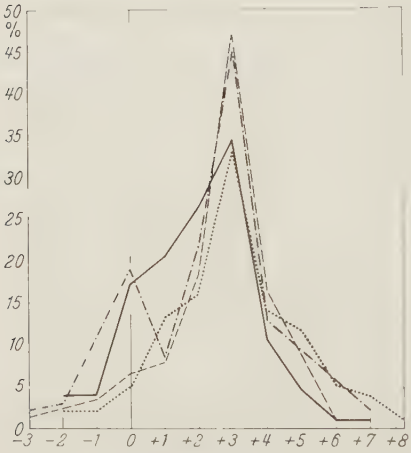


Abb. 1. Die Veränderung der Refraktion von der Geburt bis zum 5. Lebensjahre. ····· Säuglinge: 1—30 Tage; — — — Säuglinge: 6—12 Monate; —·—·— Kinder: 1—2 Jahre; ——— Kinder: 2—5 Jahre

1. Die Entwicklung des Auges ist mit dem 5. Lebensjahr noch nicht abgeschlossen. 2. Die in den ersten Lebensjahren dominierende 3,0 D Hypermetropie ist nicht als ein fehlerhafter Zustand zu betrachten, zumal sie sich während des Wachstums in Richtung der Emmetropie verändern muß. 3. Schielen werden jene Kinder, in deren Entwicklung die Stabilisation schneller eintrat, oder aber aus deren Übersichtigkeit mehr als +3,5 D zurückblieben, womit sich das Verhältnis zwischen der positiven und negativen Seite des Donderschen Parallelogramms (3,5:2,5) verschoben hat.

Das Experiment von Karpowicz ist beachtenswert. Es gibt nämlich 7—12 Monate alte Säuglinge, die bei der Entfaltung des binokularen Sehens zu schielen beginnen. Ihre Zahl ist jedoch gering. Offensichtlich handelt es sich dabei um extreme Fälle. Es wäre gut zu wissen, wie groß die Zahl der totalen Hypermetropien unter den Ametropen war, wie stark die vom Autor verschriebenen Gläser waren, bei welcher Dioptrie und in welchem Alter das Tragen der Augengläser abgestellt wurde, wie regelmäßig die Kinder sie trugen usw. Ohne diese Angaben ist eine Auswertung des Donderschen Prinzips schwer, sogar unmöglich. In seinem Brief schrieb Karpowicz, daß bei schielenden Kindern — aber auch bei nicht schielenden — im Falle einer Anisometropie oder Isometropie (+2 und +3 D) prophylaktisch die gesamte Brechkraft des Auges zu korrigieren ist. Bei letzteren kann bis zum 1.—1,5. Lebensjahr gewartet werden, die Refraktionsmessungen sind aber alle 3 Monate zu wiederholen.

Auf Grund unserer Untersuchungen wirft sich die Frage auf, wieviel gegebenenfalls die normale Refraktion sei? Mit diesem Problem beschäftigte sich übrigens auch Steiner. Dies ist auch in bezug der durch Karpowicz aufgeworfenen A.P.A. wesentlich, da die Prävention unbedingt eine Klärung erfordert, wann und bei welcher Übersichtigkeit denn eine Korrektur notwendig wird. Die Frage „wann“ hängt mit der Stabilisationstheorie von Kettesy zusammen, während die „wieviel Dioptrien?“ von dem Ergebnis unserer Untersuchungen abhängig sind. Zudem wirft sich auch die Frage auf, ob es bei Säuglingen und Kleinkindern richtig ist, die Refraktion des sich entwickelnden, in Stabilisation begriffenen Auges auch dann abzuändern, wenn es sich nur um +3,0 D handelt und das Kind nicht schielt? Ich glaube, nein. — Deshalb betrachten wir eine Prävention unter dem 2. Lebensjahr als verfrüht. In dieser Zeit beginnt nämlich die Verschiebung in Richtung der Emmetropie, d.h. die Stabilisation. Und geradeso, wie wir eine Höhe von 155 bis 190 cm als normal betrachten, betrachten wir die +3,0 D ebenfalls als normal, jedoch nur dann, wenn sich das Auge links davon stabilisiert.

Zusammenfassung

Der Verfasser untersuchte die Refraktion von Früh- und Neugeborenen, sowie von Säuglingen und Kleinkindern. Die Refraktion hängt mit dem Wachstum des Auges bzw. mit dem der Längsachse zusammen, wobei es aber wahrscheinlich ist, daß diese Korrelation zufolge der sich in Phasen vollziehenden Entwicklung keine allzu enge ist. Der zwischen Emmetropie und +3,0 D liegende Wert ist im Alter von 1—2 Jahren *nicht* als fehlerhafte Refraktion zu betrachten, deren Korrektion notwendig wäre, es sei denn, daß das Kind schielt. Deshalb hält der Verfasser die Prävention des Strabismus im Alter unter 2 Jahren als unbegründet.

Literatur

Albrich, K., u. B. Boros: Augenärztliche klinisdche Vorlesungen. Pécs 1943.

Badtke, G.: Die Größenverhältnisse des menschlichen Embryos und Feten. — Das Wachstum und die Formveränderungen des embryonalen bzw. fetalen Auges. Der Augenarzt, Bd. I, S. 352—355. Leipzig: Georg Thieme 1958.

Bürger, M.: Altern und Krankheit. Klin. Mbl. Augenheilk. **127**, 257—284 (1955).

Cook, C., and R. E. Glasscock: Refractive and ocular findigs in the newborn. Amer. J. Ophthal. **34**, 1407 (1951).

Donders, F. C.: Die Anomalien der Refraktion und Accomodation des Auges. Wien 1866.

Ely, E. T.: Zit. C. Cook u. R. E. Glasscock.

Erggelet, H.: Die Refraktion und die Akkomodation mit ihren Störungen. In: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. II, S. 460—834. Berlin: Springer 1932.

Favaloro, L.: Zit. R. Sachsenweger.

German, Th.: Beitrag zur Kenntnis der Refraktionsverhältnisse der Kinder im Säuglingsalter sowie im vorschulpflichtigen Alter. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **31** (II), 122—146 (1885).

Grod, H.: Zit. R. Sachsenweger.

Hernheiser, J.: Die Refraktionsentwicklung des menschlichen Auges. Berlin 1892.

Hess, C.: Graefe-Saemisch, Handbuch der Gesamten Augenheilkunde, 3. neubearb. Aufl., Kap. XII, Die Refraktion und Akkomodation des menschlichen Auges und ihre Anomalien. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1910.

Horstmann, C.: Die Refraktionsverhältnisse des menschlichen Auges bis zum sechsten Lebensjahre. Ber. über die XVI. Verslg der Ophthalm. Ges. zu Heidelberg 1884, S. 79.

Huschke, N.: Zit. G. Mihalkovics.

Jaeger, E.: Über die Einstellungen des Dioptrischen Apparates im menschlichen Auge. Wien 1861.

Jäger, I.: Zit. G. Mihalkovics.

Karpowicz, S.: Die Prophylaxe des Schielens bei den Kleinkindern in Opole (Polen). — Actio praeventiva antistrabismatica. (A.P.A.) XVIIIth Internat. Congr. of Ophthalmology. Excerpta Medica the international medical abstracting service. Amsterdam-New York 1958.

— (b) Schriftliche Mitteilung 20. XII, 1960.

Kettesy, A.: Die Stabilisation als Ergänzung der Steigerschen Lehre. — Vortrag der Wiss. Sitzg der Tisza István Wiss. Ges. XII, 1—12, Debrecen 1940.

Mawas, L.: Introduction á L'étude de la myopie et des Chorio-Retinitis myopiques. Paris 1934.

Mihalkovics, G.: Die Morphologie des Zentralnervensystems und der Sinnesorgane. Budapest: Franklin-Társulat 1892.

Sachsenweger, R.: Pathologie und Klinik der Refraktionsanomalien. In: Der Augenarzt, Bd. II, S. 220—448. Leipzig: Georg Thieme 1959.

Sappey, I.: Zit. G. Mihalkovics.

Scheerer, R., u. A. Seitzer: Über das Auftreten von sog. myopischen Veränderungen am Augenhintergrund bei den verschiedenen Brechungszuständen des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. **82**, 511—515 (1929).

Schleich, A.: Die Augen 150 neugeborener Kinder ophthalmoskopisch untersucht. Nagels Mitt. ophthal. Klinik, Tübingen II, 44 (1884).

Slataper, F. J.: Zit. R. Sachsenweger.

Steiger, A.: Die Entstehung der sphärischen Refraktion des menschlichen Auges. (Übersichtigkeit-Normalsichtigkeit-Kurzsichtigkeit.) Berlin: S. Karger 1913.

Stenström, S.: Zit. R. Sachsenweger.

Tron, E.: Über die optischen Grundlagen der Ametropie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **132**, 182—223 (1934).

Vries, M. W. de: En en ander over het oog van den zuigeling. Ned. T. Geneesk. **1**, 325 (1901).

Weiss, L.: Zit. R. Sachsenweger.

Wibaut, F.: Über die Emmetropisation und den Ursprung der sphärischen Refraktionsanomalien. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **116**, 596—612 (1926).

Dr. L. Molnár, Debrecen 12, Ungarn, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 527—546 (1961)

Aus der Augenklinik (Dir.: Prof. Dr. med. H. Gasteiger) und dem Strahleninstitut (Dir.: Prof. Dr. med. H. Oeser) der Freien Universität Berlin

Über Versuche, die Entstehung der Röntgenkatarakt des Kaninchens auf cellulartherapeutischem Wege zu beeinflussen

Von

H. Tiburtius und E. Krokowski

Mit 7 Textabbildungen

In der Augenheilkunde wurden die 1895 entdeckten Röntgenstrahlen bereits sehr früh angewandt. Mangelhafter Strahlenschutz und unzureichende Dosimetrie verursachten aber gerade hier schon bald Strahlenschäden. 1897, also nur 2 Jahre nach der Entdeckung Röntgens, stellte Chalupecki nach Bestrahlungsversuchen an Kaninchen eine starke Schädigung des vorderen Bulbusabschnittes fest. Für eine bei einem bestrahlten Meerschweinchen später festgestellte vordere Polkatarakt machte er jedoch die Strahlen nicht verantwortlich.

1904 überprüfte Birch-Hirschfeld die Strahlenwirkung an mehreren Kaninchen und referierte außerdem die Krankengeschichten von vier Patienten, von denen zwei wegen eines Ulcus rodens, die anderen beiden wegen eines Lidcarcinoms bestrahlt worden waren. Eine Linsentrübung konnte er nicht nachweisen.

Dementsprechend existierte für die 2. Auflage des Handbuches von Graefe-Saemisch (1905) der Begriff der Röntgenkatarakt noch nicht.

1905 berichteten sowohl Guttmann als auch Treutler unabhängig voneinander über je einen Fall von Röntgenkatarakt beim Menschen. Beide Patienten waren in einem Röntgenlaboratorium beschäftigt. Birch-Hirschfeld, der 1908 selbst über eine Katarakt nach Bestrahlung eines Cancroids berichten konnte, lehnte damals noch den Röntgenstar ab.

v. Hippel beobachtete 1907 nach Röntgenbestrahlung trächtiger Kaninchen bei 61% der Jungtiere Linsentrübungen. Im gleichen Jahr konnten Tribondeau und Belley auch bei bestrahlten Jungtieren Röntgenkatarakt erzeugen, glaubten aber, daß Linsen erwachsener Tiere strahlenrefraktär seien.

Systematisch untersuchte diese Frage als erster Alphonse. Er fand dabei, daß durch Röntgenstrahlen auch bei ausgewachsenen Kaninchen regelmäßig Linsentrübungen hervorgerufen werden könnten. Schon damals kam er zu der heute allgemeingültigen Feststellung, daß die schädigende Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Gewebe um so größer ist, je jünger die Zelle.

Die Linsentrübung deutete er als Folge einer Epithelschädigung. Außerdem beobachtete er schon damals eine erhebliche Wachstumshemmung der ganzen bestrahlten Kopfhälfte.

In der 3. Auflage des Handbuchs von Graefe-Saemisch wurde dann erstmalig die Röntgenkatarakt beschrieben. In den nächsten Jahren folgten zahlreiche Mitteilungen, die sich auf die vorgenannten Ergebnisse bezogen.

1929/30 veröffentlichte Rohrschneider in mehreren grundlegenden Arbeiten seine Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über die Veränderungen normaler Augengewebe durch Röntgenbestrahlung, unter anderem der Linse.

Ihm lag daran, die noch immer widersprochene Röntgenstrahlenschädigung der Linse beim erwachsenen Kaninchen systematisch experimentell zu klären. Sofern die Nachbeobachtungszeit nur lange genug ausgedehnt wurde, waren mit Regelmäßigkeit Linsenveränderungen vorhanden, und zwar bereits nach einer Bestrahlung, die eben zur Epilation ausreichte (890 bzw. 980 r je nach Strahlenqualität). Rohrschneider beschrieb die Linsenveränderungen als subcapsulär gelegene Trübungen und Vacuolen, vorwiegend in der hinteren Rinde. Linsenveränderungen wurden zwischen dem 93. und 193. Tag nach der Bestrahlung manifest. Die Nachbeobachtungszeit betrug bis zu 258 Tagen.

1930 berichtete wiederum Rohrschneider, daß er bei fraktionierten Bestrahlungen erwachsener Kaninchen zwar nach einer Gesamtmenge von 1000 r eine Linsenschädigung — wie auch nach einzeitiger Bestrahlung —, Depigmentation der Haare aber erst ab 1800 r und Epilation erst ab 2880 r gesehen habe.

Die Linse hat also ein ausgezeichnetes „Erinnerungsvermögen" für vorangegangene Strahlenschädigungen.

Die hohe Strahlenempfindlichkeit der Linse erklärt Rohrschneider mit ihrem anatomischen Aufbau und dem besonderen Stoffwechsel, wodurch jede durch Strahlenwirkung hervorgerufene Änderung irreversibel sei.

Peter überprüfte etwas später die Rohrschneiderschen Versuche, und fand bereits nach einer einzeitigen Applikation von 550 r nach 165 Tagen Linsenschädigung. Die Tiere waren 5—10 Monate alt und einer harten Bestrahlung ausgesetzt gewesen, da weiche Strahlen die äußeren Augenabschnitte zu sehr schädigen. Die ersten Linsenveränderungen treten nach einer Strahlenmenge von 600—1500 r zwischen dem 96. und 325. Tage auf. Nach Applikation von 2400 bis 3600 r wurde zwischen dem 40. und 130. Tag Totaltrübung erzielt. Die Trübung trat hauptsächlich axial, viel seltener äquatorial auf.

Im Gegensatz dazu schreibt Aulano (1931), daß harte und weiche Strahlen in ihrer Wirkung beinahe gleich seien. Strahleninduzierte Linsenveränderungen waren seither das Objekt zahlreicher Untersuchungen.

Vogt und Peter fanden eine Linsenschädigung nach 550 r, Cogan und Dreissler sowie Malbran und Alva schon nach 250 r, Ham bereits nach 100—250 r.

Im Gegensatz dazu konnte Kandori bei 3—4 Monate alten Kaninchen unter 800 r keine Linsenveränderungen feststellen. Nach 900 r dauerte es 160 Tage bis zum Auftreten geringer Linsenveränderungen. Ab 1000 r wurde jedoch sowohl Epilation als auch deutliche Katarakt erreicht. Als Grenzdosis bei fraktionierten Bestrahlungen wurde 1500 r angegeben.

Glauner und Rohrschneider fanden nach 1000 r eine Naht-, nach 1500 r eine Rinden- und nach 2000 r eine Totaltrübung, betonen aber im Gegensatz zu Kandori, daß nach 1000 r — ob einzeitig, fraktioniert oder protrahiert fraktioniert bestrahlt wird — stets eine Linsentrübung hervorgerufen werden könne. Beim Menschen fanden Merriam und Focht nach 1500 r in 100% eine Katarakt.

Gasteiger und Grauer stellten fest, daß durch Fraktionierung nicht nur die Epilation, sondern auch die Schädigungen an Hornhaut und Conjunctiva, sogar an Retina hinausgezögert werden können.

Über die Ursache der Linsentrübung existieren mehrere Theorien. Politzer glaubt, die Linsenveränderungen mit einer Schädigung des Kapselepithels erklären zu können. v. Sallmann ist gleicher Meinung und vermutet, daß es durch die Epithelschädigung zu einer Fehlbildung von Linsenfasern kommt. Ham hält eine Kernschädigung der Linsenepithelien für die Ursache der Linsenveränderung.

Goldmann und Liechti erreichten keine Trübung, sofern sie das Linsenzentrum nur isoliert bestrahlten, dagegen eine zentrale Trübung bei Peripheriebestrahlung. Sie schließen daraus, daß die Voraussetzung einer Trübung die Bildung veränderter Linsenfasern aus strahlengeschädigtem Keimepithel sei.

Auch Leinefelder und Kerr glauben an eine Linsentrübung durch direkte Schädigung wachsenden Linsenepithels.

Milner faßt die Linsenveränderungen als Folge von Ernährungsstörungen auf.

Tokunaga sah schon 24 Std nach Bestrahlung von Kaninchenlinsen elektronenmikroskopisch nachgewiesene Vacuolen. Wie schon erwähnt, bezieht sich jedoch der Bestrahlungseffekt nicht nur auf die Linse, sondern auch auf Bindehaut und Hornhaut, ja selbst die Retina wird alteriert. Bei jungen Tieren kommt es außerdem, wie Alphonse nachweisen konnte, zu einer Entwicklungshemmung der gesamten bestrahlten Kopfhälfte. Rugh und Wolff fanden nach Bestrahlung trächtiger Tiere eine Gewichtsminderung der fetalen Bulbi.

Hirvensalo erzielte eine röntgenogene fetale Mikrocephalie. Engelking fand nach Röntgenbestrahlung einer Schwangeren beim Kind eine Mikrocephalie und Mikrophthalmie, außerdem allgemeine Mißbildungen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Goldstein und Wexler. Im Gegensatz zu den oben genannten radiogen bedingten lokalen Wachstumshemmungen handelt es sich bei diesen Fällen um genetische Schäden.

Die stärkere Strahlenreaktion jungen Gewebes wurde schon von Alphonse beschrieben. Abgesehen von den Bestrahlungsbedingungen, dürfte in erster Linie das unterschiedliche Alter der bestrahlten Tiere erklären, warum die „r"-Werte, durch die Trübungen zu erreichen sind, bei den verschiedenen Autoren so stark variieren. Cogan und Dreissler meinen dazu „je jünger das Tier ist, desto stärker ist der Trübungseffekt".

Mori, der mit Radium bestrahlte, brauchte, um bei älteren Kaninchen Vacuolen und subcapsuläre Trübungen zu erzielen, 500 mgeh. Bei jüngeren fand er dasselbe Resultat nach 200 mgeh. Sinna bestätigte die wesentlich höhere Strahlensensibilität von Linsen junger Tiere gegenüber den älteren.

Systematische Untersuchungen über die experimentelle Radiokatarakt stammen von Krokowski und Ehling. Sie fanden, daß der Ausbildungsgrad der Radiokatarakt von Strahlenqualität und absorbierter Dosis, vom Genotypus und Tieralter sowie von der Ernährung und dem Zeitintervall zwischen Bestrahlung und Effektbeobachtung abhängig ist. Die Trübung beginnt mit einer hinteren Nahttrübung, es folgt eine hintere Rindentrübung und dann die Totalkatarakt. Eine Rückbildung wurde nie beobachtet. Die Strahlen wirken auf das Fermentsystem ein. Da bei Albinotieren eine bestimmte Fermentproduktion blockiert ist, besitzen diese Tiere eine relative Strahlenunempfindlichkeit. Je dunkler das Tier in seiner Haarfarbe ist, desto höher ist die Strahlenempfindlichkeit. Durch die Einwirkung der Strahlen auf das Fermentsystem kommt es zur Blockierung der Synthese der Desoxyribonucleinsäure, dadurch zur Mitosehemmung und als Folge davon zur gestörten Linsenfaserdifferenzierung, zur Permeabilitätssteigerung und schließlich durch Wasseraufnahme zur Katarakt.

Zwischen 250 und 1000 rad fanden Ehling und Krokowski bei jungen Tieren (19—27 Tage alt) lediglich Nahttrübungen. Zwischen 1000 und 1500 rad sahen sie die Rinden- und bei höheren Dosen mit absoluter Sicherheit Totaltrübung. Nach Einwirkung von 1500 rad dauerte es bei den Jungtieren im Mittel 48 Tage bis zum Auftreten von Nahttrübungen. Oberhalb 2200 rad entwickelte sich schon in 25 Tagen eine Totaltrübung.

Oeser, Krokowski und Ehling stellten ferner eine Wachstumshemmung der Linse bei Jungtieren bereits nach einer Strahlendosis fest, die noch keinerlei

nachweisbare Linsentrübungen verursachte. Zwischen Dosis und Gewicht der Linse besteht eine wechselnde Dosis-Effekt-Beziehung, wobei in bestimmter Phase eine eindeutig lineare Dosis-Effekt-Kurve in Erscheinung tritt. Bei 2200 rad war der größte Strahlenschaden an der Augenlinse erreicht. Darüber hinaus war keine weitere Wachstumshemmung zu erreichen.

Nach Diskussion der Abhängigkeit der Radiokatarakt von Strahlenmenge und -qualität untersuchten Krokowski und Ehling die Abhängigkeit der Kataraktentwicklung vom Alter der Tiere. Sie fanden, daß nach einer bestimmten Strahlenmenge 20 Tage alte Jungtiere einen bestimmten Linsenschaden 50 Tage früher als ausgewachsene und 65 Tage eher als alte Tiere bekommen. Die wechselnden Strahlenmengen, die in der Literatur zur Erzeugung einer Linsentrübung angegeben werden, finden hierin ihre Erklärung. Das Alter der Tiere ist ein ganz wesentlicher Faktor für die Ausprägung des Strahlenschadens.

Beim ausgewachsenen Tier ist die Dynamik des Zellstoffwechsels quantitativ naturgemäß eine weit geringere als beim noch wachsenden. Schädigungen werden daher beim erwachsenen Tier später manifest und haben weit weniger umfangreiche Folgen. Beim alten Tier schließlich ist die Wasseraufnahme der Linse und damit die Umwandlung in die Katarakt, durch die zunehmende Sklerosierung noch mehr erschwert.

Zwar konnten Ehling und Krokowski nach 2200 rad nicht die Entwicklung einer Nahttrübung durch wasserarme Ernährung verhindern, wohl aber wurde die Umwandlung in die Totaltrübung gemildert und wesentlich hinausgezögert. Sie fanden also einen gewissen Strahlenschutz durch die Ernährungsform.

In letzter Zeit wurden im Zuge der Strahlenschutztherapie und ihrer Erforschung auch radiochemische Schutzsubstanzen am Auge angewendet.

v. Sallmann und Munoz injizierten den Kaninchen 30 min vor bzw. nach der Bestrahlung intravenös 2 mg Cystein. Während sich die Linse, die vor der Injektion mit 1550 r bestrahlt wurde, dicht trübte, waren die Linsenveränderungen am anderen Auge, das 30 min nach der Injektion bestrahlt wurde, gering. Sie traten auch wesentlich später auf. Auch der Haarausfall unterblieb auf der vorbehandelten Seite. Subconjunctivale Injektionen blieben dagegen ohne Erfolg.

Francois und Beheyt kamen nach Injektion von Cysteamin zu ähnlichen Ergebnissen.

Histologische Untersuchungen ergaben, daß Linsenepithelschädigung und Mitosehemmung bei den vorbehandelten Augen weitaus geringer waren. Glutathion und Thiourea hatten geringe Wirkung, andere schwefelwasserstoffhaltige Verbindungen wie Natriumschwefelglykollat und BAL (Dimercaptopropanol) erwiesen sich ebenso wie verschiedene andere Präparate als wirkungslos.

Die Katarakt, unabhängig von ihrer Genese, ist überhaupt seit Jahrhunderten das Objekt medizinischer Polypragmasie gewesen, und — da man gerade bei der häufigen senilen Katarakt das „post hoc" nur schwer vom „propter hoc" trennen kann — Scheideweg begeisterter Zustimmung und leidenschaftlicher Ablehnung geworden.

Es würde eine eigene und größere Arbeit füllen, wollte man aufzählen, was über die medikamentöse Kataraktherapie schon alles versucht und geschrieben worden ist. Von Celsus (Blutentziehung aus der Schläfe) bis zum Debenal (H. K. Müller und Kleifeld) spannt sich ein weiter Bogen. Erwähnt — allerdings ohne Anspruch auf Vollständigkeit — sei die Jodiontophorese, das Dionin, Chlorcalcium, Queck-

silberoxycyanat, Glycerin, Vasodilatoren wie das Papaverin, Tetranitrol und Padutin, die Immunisierung durch Linsenantigene, Pflanzenextrakte, Fischlinseneiweiß, Placentaimplantation, Starlinsenextrakt, Hormone wie das Thyroxin, das Thyreoidin, Vitamine (Vitamin C, Vitamin B_2 und D_3), vitaminreiche Diät und schließlich Kombinationspräparate wie das Sanolent und das Euphakin. Für fast jedes Präparat sind zustimmende und ablehnende Arbeiten zu finden. Man sollte jedoch nicht a priori die medikamentöse Therapie der Katarakt als Scharlatanerie verdammen, denn jedes Experiment — vorausgesetzt, daß das „primum nil nocere" bewahrt bleibt — hat seine Berechtigung, sofern nur eine geringe Aussicht auf Erfolg vorhanden ist.

H. K. Müller schrieb 1936, daß die medikamentöse Behandlung des Altersstars nicht ausgeschlossen sei, sofern Einblick in den Linsenstoffwechsel gewonnen würde.

Der Altersstar ist ein schlechtes Versuchsobjekt. Man sieht einer Linse nicht an, ob durch Medikation oder durch die Linse selbst ihre Umwandlung zur Katarakt verhütet oder verlangsamt werden kann. Nur eine Rückbildung vorhandener Trübungen wäre der geeignete Test, und diese gibt es nicht. Anders verhält es sich bei der Röntgenkatarakt. Man kann sie, wie oben gezeigt, mit großer Genauigkeit erzeugen, und eine Verhinderung oder auch nur Verzögerung wäre ein jederzeit zu überprüfender und zu reproduzierender Test.

Im Zuge der experimentellen Überprüfung der Cellulartherapie versuchten wir, die Röntgenkatarakt des Kaninchens durch eine Aufschwemmung embryonaler Linsenzellen zu beeinflussen. Unter Cellulartherapie versteht man die parenterale Applikation tierischer fetaler oder juveniler Organzellen. Es handelt sich bei den Spendertieren in diesem Falle um Schafe, die sich in einer tierärztlich laufend überwachten Herde befinden. Die trächtigen Muttertiere werden abgetötet, danach eröffnet. Die Organe werden den Feten steril entnommen und sofort tiefgefroren. Danach wird dem tiefgekühltem Gewebe alle Feuchtigkeit entzogen, indem diese aus der festen unter Umgehung der flüssigen in die gasförmige Phase (Wasserdampf) überführt und dann abgesaugt wird. Zurückbleibt ein amorphes Pulver, welches auf Keimfreiheit untersucht, in Ampullen gefüllt und am Orte der Injektion mit dem beigegebenen Lösungsmittel wieder durchfeuchtet wird.

Diese Trockenzellen (Sicca-Zellen) halten sich in den Ampullen jahrelang. Der Vorteil gegenüber der eigentlichen, von Niehans inaugurierten Frischzellentherapie liegt klar auf der Hand: Unabhängigkeit vom Schlachthof, jederzeitige Injektionsmöglichkeit und Verhinderung der Übertragung von Zoonosen.

Die Gefriertrocknung ist ein Verfahren, welches seit längerer Zeit zunehmende Verbreitung gefunden hat. Blutplasma und Serum als

Trockenkonserve, Hormone, Antibiotica, Fermente, Frauenmilch als Säuglingsnahrung, Vaccine, Bakterienkulturen — die Reihe ließe sich noch lange fortsetzen.

Auch in der operativen Augenheilkunde wird neuerdings mit Gewebe, welches einem derartigen Verfahren unterworfen wurde, gearbeitet. Payrau und zugleich Remky berichteten unlängst, daß gefriergetrocknete Kalbshornhäute sich nach Wiederdurchfeuchtung ausgezeichnet als Material für die Keratoplastik eignen.

Auch die Sicca-Zellen haben, wieder durchfeuchtet, ihre morphologischen Eigenschaften weitgehend bewahrt.

Analysen gefriergetrockneten und wieder durchfeuchteten Gewebes haben ergeben, daß auch chemisch sowie hormonell und hinsichtlich der fermentativen Wertigkeit nur geringe Unterschiede gegenüber frischem Gewebe bestehen. Die biologischen Funktionen derartiger Zellsuspensionen seien allerdings zum Teil wesentlich verändert (Neumann).

Die aufgeschwemmten Zellen werden intraglutäal injiziert. Marshak und Walker sowie Gillissen und Haussmann fanden, daß die Komponenten von mit Isotopen markierten Zellen in elektivem Maße in den korrespondierenden Organen des Empfängers nachzuweisen seien.

Nach Kuhn und Knüchel stimulieren und regenerieren Trockenzellpräparate endokriner Drüsen die homologe Drüse des Empfängers. Heubner prüfte diese Feststellung im doppelten Blindversuch nach und bestätigte sie. Wenn man also danach eine organspezifische Wirksamkeit der Cellulartherapie annehmen darf, so sollte versucht werden, Strahlenschäden der Linse auf cellulartherapeutischem Wege zu verhindern.

Ausgehend von der Hypothese der organspezifischen Wirksamkeit der Zellen haben Tiburtius und Ehling bereits früher versucht, die von der Ernährung und somit von exogenen Einflüssen abhängige Umwandlung einer 100%ig erblichen Nahttrübung der Linse des Kaninchens in eine Totaltrübung durch Sicca-Zellen zu beeinflussen. Das Ergebnis dieser Untersuchung war negativ. Die Zellinjektionen vermochten nicht, die Progredienz der Trübung aufzuhalten. Nunmehr soll die behauptete Organspezifität der Cellulartherapie erneut und zwar an der Röntgenkatarakt des Kaninchens als einem guten, reproduzierbaren Testobjekt überprüft werden.

Eigene Untersuchungen

1. Material und Methode

Die Versuchstiere, es handelt sich um erbgesunde Kaninchen, wurden vom Max-Planck-Institut für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie (damaliger Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Nachtsheim) zur Verfügung gestellt.

Zunächst erhielten sechs ausgewachsene Tiere eine Röntgenbestrahlung von 2200 rad (Röntgenabsorptionsdosis) auf die Linse. Drei der Tiere erhielten 3 Tage vorher, die anderen 3 Tiere 6 Tage nach der Bestrahlung je 25 mg Siccazell-Linse.

Danach wurde das Experiment mit Jungtieren wiederholt. 37 Tiere im Alter von 18 bzw. 19 Tagen erhielten eine Zellsuspension von 7,5 mg Siccazell-Linse intraglutäal. Drei Tage danach wurde das linke Auge der Tiere mit einer absorbierten Dosis von 1640 rad in Linsenmitte bestrahlt. Fünf weitere je 19 Tage alte Tiere erhielten die gleiche Strahlenmenge und 3 Tage danach je 7,5 mg Siccazell-Linse. Die Bestrahlung wurde unter folgenden Bedingungen vorgenommen: 60 kV, 4 mA, Focusabstand 4 cm, Feldgröße 2 cm Durchmesser.

Bei der Strahlenapplikation wurde der Kopf der Tiere so fixiert, daß der Zentralstrahl auf den Bulbus gerichtet war. Die Nachuntersuchungen der Tiere wurden mit der Handspaltlampe von Zeiss in der Dunkelkammer durchgeführt. Wenn eine Totaltrübung der Linse eintrat, wurden die Tiere abgetötet. Die Nachbeobachtungszeit bei den Tieren, die keine Totaltrübung aufwiesen, lag zwischen 150 und 194 Tagen. Nach dieser Zeit wurden die Tiere getötet. Der Befund eines der Tiere von insgesamt 42 war nicht verwertbar, da der Bulbus vereiterte

Die Bulbi der getöteten Tiere ohne Totaltrübungen wurden sorgfältig herauspräpariert, von allem Anhangsgewebe befreit und gewogen und zwar sowohl das Auge der bestrahlten als auch das der nichtbestrahlten Seite. Zum Vergleich wurden auch die Bulbi von 5 Tieren mit Totaltrübung herauspräpariert und gewogen. Bei allen 41 Tieren wurden dann die Linsen entnommen und gewogen, anschließend im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz belassen und das Trockengewicht bestimmt. Die Gewichtsbestimmungen erfolgten mit der Analysenwaage von Sartorius. Die Genauigkeit betrug $^1/_{10}$ mg. Außerdem wurden die Schädel der 11 Tiere mit nicht totalgetrübten Linsen sowie von sechs mit totalgetrübten Linsen abgekocht und alle Gewebsteile entfernt. Mit der Schublehre wurden vergleichsweise Messungen der bestrahlten und der unbestrahlten Seite vorgenommen.

2. Ergebnisse

Die 6 ausgewachsenen Tiere vertrugen die Injektionen reizlos und zeigten keine Unverträglichkeitserscheinungen. Nach der Bestrahlung mit 2200 rad entwickelte sich auf der bestrahlten Seite eine heftige Conjunctivitis und Keratitis als erstes und äußeres Zeichen der Strahlenwirkung, auf die schon Chalupecki hingewiesen hatte. Anschließend kam es zu einer fast vollständigen Epilation. Nach 30 Tagen hatte sich eine Linsentotaltrübung entwickelt und zwar sowohl bei den Tieren, die vor oder nach der Bestrahlung Siccazell-Linse erhalten hatten als auch bei 20 unbehandelten ausgewachsenen Kontrolltieren.

Bei dieser hohen Schädigung war also irgendein Schutzeffekt der Linsenpräparate nicht zu beobachten.

Die Tiere scheiden daher aus der weiteren Diskussion aus.

Auch die 42 Jungtiere vertrugen die Injektion ausgezeichnet. Da junges Gewebe wesentlich strahlensensibler als jenes ausgewachsener Tiere ist, bestrahlten wir hier lediglich mit der Strahlenmenge, die nach den Erfahrungen von Ehling und Krokowski mit absoluter Sicherheit eine Linsentotaltrübung hervorruft. Die Gewichtszunahme der Jungtiere entsprach völlig der von unbehandelten Tieren. Das Fell blieb glänzend, und die Tiere waren lebhaft. Weshalb es zur Vereiterung

des einen Bulbus kam, vermögen wir nicht zu sagen. Wahrscheinlich ist es im Zuge der bei allen Tieren beobachteten radiogenen Schädigung von Binde- und Hornhaut zu einer tiefergreifenden Entzündung, mög-

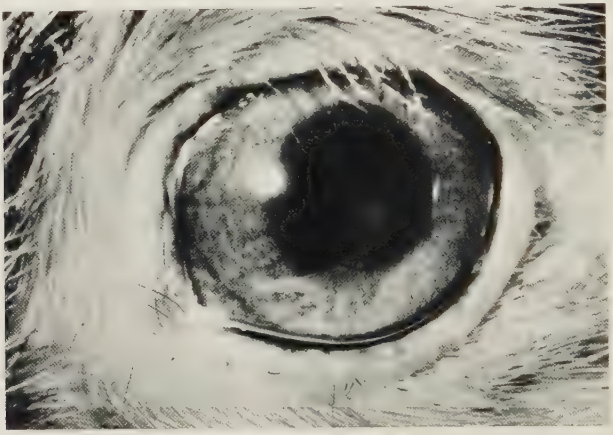


Abb. 1. Bestrahltes Kaninchenauge nach 1640 rad in Linsenmitte. Die Linse blieb klar. Epilation am Lidrand, Depigmentation der nachgewachsenen Haare

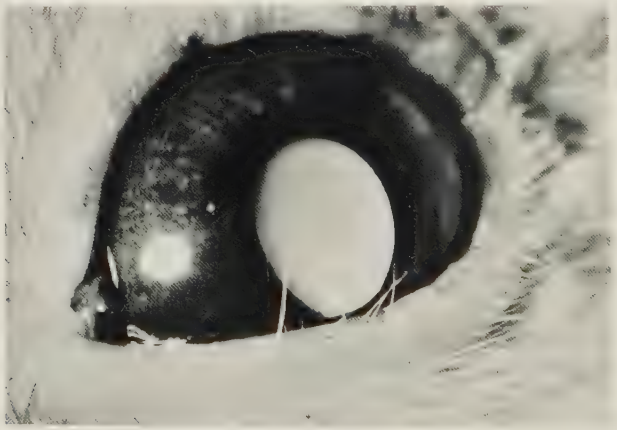


Abb. 2. Bestrahltes Kaninchenauge nach 1640 rad in Linsenmitte. Totale Linsentrübung. Epilation am Lidrand, Depigmentation der nachgewachsenen Haare

licherweise durch Stallinfektion, gekommen. Ein Zusammenhang mit den Siccazell-Injektionen ist unwahrscheinlich. Auch bei allen diesen Tieren sahen wir — wie schon bei den ausgewachsenen — die radiogene Conjunctivitis und Keratitis, die Epilation der Lider und das Nachwachsen depigmentierter Haare. Abb. 1 und 2 zeigen bestrahlte Augen aus dieser Versuchsreihe. Epilation und Depigmentation ist deutlich.

Das wichtigste Kriterium, die Linsentotaltrübung, entwickelte sich bei 30 Tieren und zwar zwischen dem 44. und 79. Tag nach der Be-

strahlung. 26 von diesen hatten das Zellpräparat vor der Bestrahlung, 4 danach bekommen. Im einzelnen sahen wir bei 3 Tieren zwischen dem 44. und 49., bei 9 zwischen dem 50. und 59., bei 15 zwischen dem 61. und 69. und bei 3 bis zum 79. Tag nach der Bestrahlung die Entwicklung der Totaltrübung. Etwa 14 Tage vorher zeigte sich zunächst eine zarte Trübung der hinteren Rinde, nach etwa 7 Tagen hatte sich eine deutliche Rindentrübung entwickelt und nach weiteren 7 Tagen war es dann zur totalen Linseneintrübung gekommen. Bei 11 Tieren blieb die erwartete Totaltrübung der Linse aus. Zehn von diesen hatten das Linsenpräparat vor der Bestrahlung, das 11. danach bekommen. Bei 10 Tieren entwickelte sich um den 50. Tag nach Bestrahlung eine hintere Rindentrübung, die dann mehr oder weniger zart konstant erhalten blieb und sich höchstens zum Linsenkern verlagerte. Lediglich bei dem Tier, welches das Linsenpräparat nach der Bestrahlung erhalten hatte, war die Rinden- und Kerntrübung deutlich stärker ausgeprägt. Bei einem Tier blieb jedoch die Linse völlig klar.

Es kam uns nun grundsätzlich darauf an, mit Gewicht und Maß zu untersuchen, inwieweit durch die Bestrahlung eine allgemeine Wachstumshemmung eingetreten ist und ob man diese auch bei den Tieren feststellen kann, bei denen sich die bestrahlte Linse nicht total getrübt hatte. Über die zahlreichen Gewichtsbestimmungen gibt die Tabelle 1 Auskunft.

Die Tiere mit Totaltrübung wurden früher abgetötet und erreichten daher im allgemeinen nicht das Lebensalter und Gewicht der Tiere mit nur teilgetrübten Linsen.

Rubrik 2 gibt Aufschluß über das Bulbusgewicht einiger Tiere mit Linsentotaltrübung und aller Tiere mit Partialtrübung. Da sich das Interesse in erster Linie auf die Linsen richtete, wurden neben den Bulbi der 11 Tiere mit teilgetrübten Linsen nur die von 5 Tieren mit totalgetrübten Linsen präpariert, d. h. von allem Anhangsgewebe befreit und dann gewogen. Bei allen 16 Tieren wog der Bulbus der bestrahlten Seite weniger als der der unbestrahlten.

Rubrik 3 gibt das Frischgewicht der Linsen aller Tiere und Rubrik 4 das entsprechende Trockengewicht an. Zur besseren Übersicht und zum Vergleich wurde nun das prozentuale Verhältnis von Linsenfrisch- und Linsentrockengewicht beider Seiten berechnet. Dabei kamen wir zu folgenden Ergebnissen (Rubrik 5): Auf der nichtbestrahlten Seite, auf der also alle Linsen völlig trübungsfrei geblieben sind, beträgt das Trockengewicht der Linsen zwischen 33,4 und 39,9% des Frischgewichtes. Bei den teilgetrübten Linsen schwankt dieses Verhältnis zwischen 36,7 und 38,4% und entspricht damit ungefähr dem bei den ganz klar gebliebenen Linsen. Lediglich bei einer Linse mit einer stärkeren Kerntrübung beträgt das Trockengewicht 29% des Frischgewichtes.

Tabelle 1. *Schlachtgewicht der Tiere, Bulbusgewicht, Linsenfrisch- und -trockengewicht und ihr prozentuales Verhältnis zueinander*

Zucht	Schlacht-gewicht	Gewicht des Bulbus		Linsenfrischgewicht		Linsentrockengewicht		Verhältnis in %		Bemerkung
		rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	
33,5/1	1200			0,3397	0,3234	0,1250	0,0431	36,7	13,3	Totaltrübung
33,5/2	1600	2,6674	2,0387	0,4722	0,3229	0,1750	0,1233	37,1	38,3	zarte hintere Rindentrübung
33,5/3	1300			0,3866	0,1851	0,1436	0,0369	39,7	19,9	Totaltrübung
33,5/4	1300			0,3725	0,2336	0,1365	0,0461	36,6	19,7	Totaltrübung
35,5/5	1300			0,3835	0,2531	0,1378	0,0382	35,9	12,9	Totaltrübung
34,9/5	2000	2,6820	1,9463	0,4480	0,2801	0,1624	0,1074	36,3	38,4	zarte hintere Rindentrübung
39,5/1	1460			0,3818	0,2843	0,1369	0,0405	35,8	14,2	Totaltrübung
39,5/2	1180			0,4036	0,1331	0,1405	0,0150	34,9	11,2	Totaltrübung
39,5/3	1380			0,3603	0,2217	0,1321	0,0265	36,6	11,9	Totaltrübung
39,5/4	1800	2,9027	1,6712	Linse nicht präpariert						hintere Rindentrübung
39,5/5	1380			0,3677	0,2876	0,1364	0,0370	37,0	12,8	Totaltrübung
40,4/1	1600	2,5033	2,0212	0,4308	0,3284	0,1579	0,1230	36,6	37,5	zarte hintere Rindentrübung
40,4/2	1300			0,3547	0,2657	0,1291	0,0418	36,2	15,7	Totaltrübung
40,4/3	1300			0,3602	0,2934	0,1298	0,0439	36,0	14,9	Totaltrübung
40,4/4	1250			0,3539	0,2252	0,1245	0,0335	35,1	14,8	Totaltrübung
11,5/1	1100			0,3337	0,2877	0,1291	0,0397	38,7	13,8	Totaltrübung
11,5/2	950			0,3335	0,2567	0,1198	0,0287	35,9	11,2	Totaltrübung
11,5/3	1000			0,3307	0,2232	0,1193	0,0217	35,4	9,75	Totaltrübung
13,4/1	1300			0,3684	0,2216	0,1373	0,0272	37,0	14,4	Totaltrübung
13,4/2	1300			0,4099	0,1801	0,1369	0,0327	33,4	18,1	Totaltrübung
13,4/3	1800	2,9669	2,4734	0,5011	0,3728	0,1858	0,1373	37,0	36,7	zarte hintere Rindentrübung
27,6/1	1550	2,5183	2,0865	0,4294	0,3438	0,1590	0,1271	36,9	37,1	zarte hintere Rindentrübung
27,6/2	1600	2,5567	2,3088	0,4576	0,3745	0,1679	0,1427	36,9	38,2	Linse blieb klar
27,6/3	1300			0,3738	0,3235	0,1345	0,0548	35,9	16,9	Totaltrübung
27,6/6	1250			0,3547	0,2215	0,1287	0,0354	36,2	15,9	Totaltrübung
31,5/3	1300			0,3291	0,2535	0,1205	0,0279	36,6	11,0	Totaltrübung
31,5/5	1600			0,3551	0,2549	0,1304	0,0332	36,7	13,0	Totaltrübung

32,6/1	1300			0,3668	0,2017	0,1324	0,0281	36,4	13,9	Totaltrübung
32,6/2	1250			0,3433	0,3348	0,1220	0,0468	35,5	13,9	Totaltrübung
32,6/3	1000			0,3001	0,2566	0,1071	0,0289	35,7	11,2	Totaltrübung
32,6/5	1500			0,3711	0,2688	0,1307	0,0268	35,2	10,0	Totaltrübung
32,6/6	2000	2,5958	2,0014	0,4447	0,3207	0,1615	0,1205	36,4	37,6	zarte hintere Rindentrübung
128,5/1	1200			0,3300	0,1956	0,1260	0,0376	38,2	19,3	Totaltrübung
128,5/2	2250	2,5652	1,9902	0,4114	0,2792	0,1545	0,1077	37,7	38,6	zarte hintere Rindentrübung
128,5/3	2200	2,6872	1,9073	0,4238	0,2096	0,1584	0,0279	37,4	13,3	Totaltrübung
128,5/4	Der Bulbus war völlig vereitert, eine Präparation daher nicht möglich									
128,5/5	2000	2,6302	2,4652	0,4061	0,3588	0,1509	0,1315	37,2	36,7	zarte hintere Rindentrübung
137,5/1	1800	2,6552	1,6172	0,4395	0,1673	0,1643	0,0210	37,3	12,6	Totaltrübung
137,5/2	1700	2,6652	1,7102	0,4170	0,2165	0,1596	0,0626	38,3	29,0	erhebliche hintere Schale
137,5/3	1100	2,3752	1,3802	0,4109	0,2087	0,1521	0,0411	37,0	19,7	Totaltrübung
137,5/4	1550	2,6052	1,2252	0,4294	0,1724	0,1611	0,0378	37,5	22,0	fast Totaltrübung
137,5/5	1800	2,6602	1,4727	0,4549	0,1386	0,1598	0,0345	35,1	25,0	fast Totaltrübung

Bei den totalgetrübten Linsen ist es dagegen — wie eingangs betont — durch Wasseraufnahme zum kataraktösen Zerfall gekommen. Daher ist das Verhältnis zwischen Linsenfrisch- und Trockengewicht weitgehend verschoben. Das Trockengewicht macht hierbei nur 9,75 bis 19,9% des Frischgewichtes aus. Aber auch hier zwei Ausnahmen:

Einmal wurden 22 und einmal 25% des Frischgewichtes gewogen, wobei allerdings zu betonen ist, daß in beiden Fällen die Totaltrübung nicht ganz kompakt war.

Betrachtet man die kleine Gruppe der Tiere allein, die nach der Bestrahlung die Linsenzellen bekamen, so finden wir dabei das Tier mit der stärkeren Kerntrübung und dem Trockengewicht von 29% des Frischgewichtes sowie die beiden eben diskutierten mit einem Trockengewicht von 22 bzw. 25% des Frischgewichtes. Zwei weitere Tiere dieser Gruppe mit Totaltrübung haben ein Linsentrockengewicht von 12,7 bzw. 19,7% des Frischgewichtes und unterscheiden sich darin also nicht von den anderen Tieren, die die Linsenzellen vor der Bestrahlung erhalten hatten. Während von den 11 nicht totalgetrübten Linsen 10 zarte Rinden- und Kerntrübung zeigten, blieb eine Linse völlig klar (Zucht 27,6/2). Daß auch in diesem Falle die Röntgenstrahlen die Linse getroffen haben, beweist die Abb. 3. Die bestrahlte Linse ist deutlich kleiner als die unbestrahlte. Auch der Bulbus der bestrahlten Seite ist kleiner als der der anderen und auch aus der Skeletgrößentabelle ist ersichtlich, daß die

gesamte bestrahlte Kopfhälfte im Wachstum zurückgeblieben ist. Es kann sich also nicht um einen technischen Fehler in der Bestrahlungsweise handeln.

Abb. 3. Die bestrahlte Linse ist klar geblieben, aber gegenüber der unbestrahlten im Wachstum gehemmt

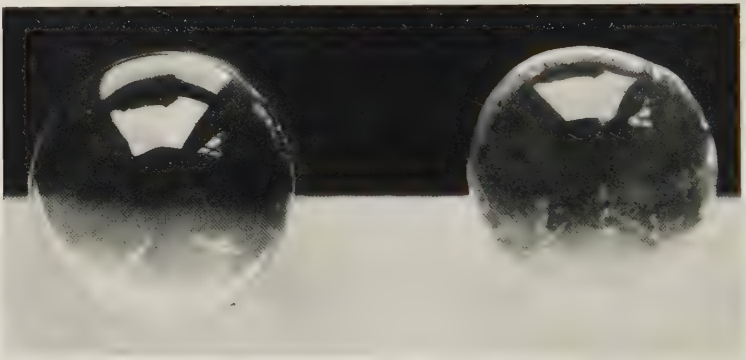


Abb. 4. Beginnende Trübung der bestrahlten Linse. Die unbestrahlte ist größer und klar

Abb. 5. Die bestrahlte Linse zeigt eine Totaltrübung und ist durch Wasseraufnahme gequollen

Abb. 4 zeigt vergleichsweise die Linsen des Tieres Zucht 34,9/5. Man erkennt die zarte, tuffsteinartige Trübung des Kernes und der hinteren Rinde.

Abb. 5 zeigt die Linsen des Tieres Zucht 31,5/5. Durch die Wasseraufnahme ist die zunächst kleiner gebliebene, geschädigte Linse gequollen und nunmehr so groß wie die kontralaterale.

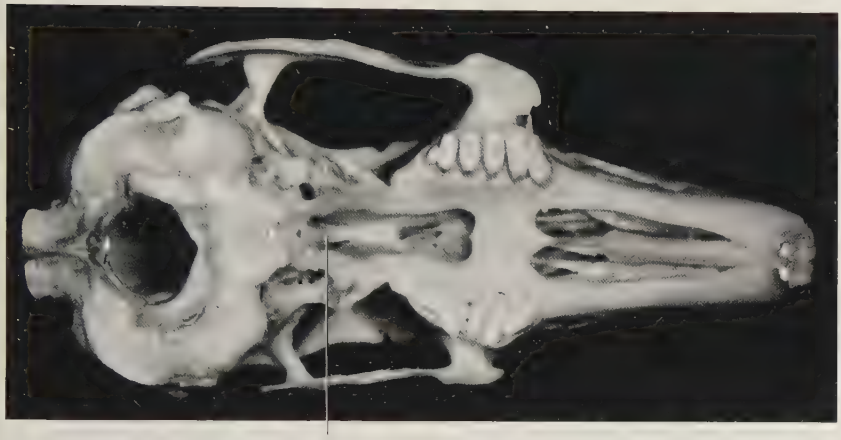


Abb. 6. Ansicht eines skeletierten Kaninchenschädels von unten mit Blick auf den Orbitaboden. Deutliche Verkleinerung der bestrahlten Orbita. Messung 1

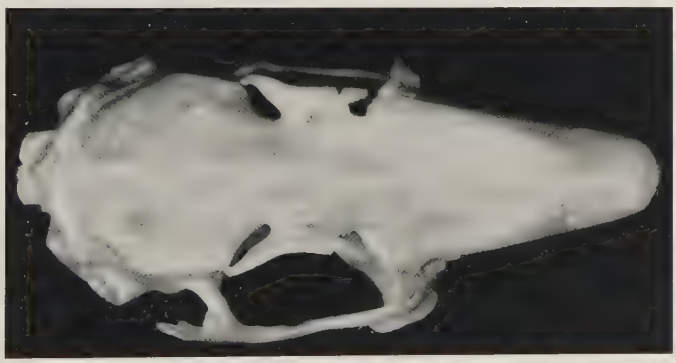


Abb. 7. Ansicht eines skeletierten Kaninchenschädels von oben mit deutlicher Verkleinerung der bestrahlten Orbita

Als weitere Wirkung der Röntgenstrahlen ist die Wachstumsminderung des Knochens bekannt. Wir haben daher die Schädel der 11 Tiere mit teilgetrübten und zum Vergleich von 6 mit totalgetrübten Linsen skeletiert und Messungen durchgeführt, deren Ergebnis aus Tabelle 2 ersichtlich ist. An jedem Schädel wurden 7 Messungen je Seite vorgenommen. Messung 1 (Abb. 6) entspricht dem horizontalen, Messung 2 dem vertikalen Orbitadurchmesser. Durch diese beiden Messungen wird die Größe der Orbita bestimmt.

Tabelle 2. *Schädelmessungen* (s. Abb. 1—7)

Zucht	1		2		3		4		5		6		7		Trübung
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	
13,4/3	1,80	1,51	2,72	2,55	4,36	3,78	3,72	2,94	5,98	5,85	3,91	3,27	2,47	2,21	Teiltrübung
27,6/1	1,79	1,70	2,61	2,42	4,30	4,03	3,74	3,48	6,31	6,27	4,19	4,13	2,82	2,83	Teiltrübung
27,6/2	1,81	1,57	2,63	2,43	4,36	4,02	3,80	3,37	6,21	6,17	4,10	3,31	2,70	2,52	Linse klar
32,6/6	1,80	1,59	2,58	2,33	4,42	4,09	3,86	3,28	6,37	6,25	4,34	4,06	2,93	2,84	Teiltrübung
33,5/2	1,74	1,64	2,65	2,37	4,20	3,85	3,46	3,07	5,85	5,74	3,96	3,80	2,68	2,04	Teiltrübung
34,9/5	1,80	1,59	2,64	2,44	4,54	4,17	3,85	3,19	6,06	5,92	4,13	3,76	2,71	2,60	Teiltrübung
39,5/4	1,92	1,67	2,75	2,48	4,65	4,32	3,93	3,40	6,54	6,48	4,29	3,67	2,90	2,74	Teiltrübung
40,4/1	1,66	1,63	2,66	2,41	4,13	3,96	3,60	3,36	5,94	5,89	3,91	3,58	2,73	2,55	Teiltrübung
128,5/2	1,80	1,49	2,56	2,22	4,29	3,70	3,68	2,53	5,98	5,68	4,00	3,02	2,58	2,20	Teiltrübung
128,5/5	1,90	1,90	2,63	2,31	4,44	4,38	3,80	3,71	6,30	6,33	4,15	4,16	2,75	2,77	Teiltrübung
137,5/2	1,66	1,48	2,58	2,30	4,11	3,86	3,49	3,00	5,88	5,81	3,67	3,19	2,48	2,37	Teiltrübung
128,5/3	1,92	1,61	2,68	2,37	4,51	4,06	3,94	2,55	6,45	6,33	4,22	3,51	2,92	2,69	Totaltrübung
128,5/4	1,73	1,71	2,65	2,36	4,30	4,08	3,72	3,51	5,97	5,87	3,94	3,88	2,51	2,40	Bulbus vereitert
137,5/1	1,74	1,61	2,63	2,17	4,20	3,81	3,58	3,04	6,14	6,05	3,88	3,65	2,63	2,56	Totaltrübung
137,5/3	1,54	1,34	2,38	1,89	3,75	2,22	3,15	2,33	5,61	5,44	3,48	2,89	2,31	2,15	Totaltrübung
137,5/4	1,64	1,50	2,49	2,18	4,18	3,78	3,51	2,91	6,05	5,97	3,81	3,42	2,65	2,60	Totaltrübung
137,5/5	1,71	1,54	2,52	2,22	4,16	3,75	3,51	2,98	6,00	5,96	3,84	3,47	2,60	2,57	Totaltrübung

Messung 3 gibt Aufschluß über die Entfernung von der vorderen Jochbeinspitze bis zum Meatus acusticus internus, Messung 4 über die Länge des Jochbeines. Die Messungen 5—7 beziehen sich auf den Unterkiefer. Die Messungen 3—7 geben also lediglich an, inwieweit auch die knöcherne Umgebung der Orbita geschädigt wurde.

Bei den 11 Tieren mit teilgetrübten Linsen haben wir also 22 reine Orbitamessungen. 21mal war dabei der Meßwert der bestrahlten Seite kleiner als der der unbestrahlten, einmal gleich groß. Bei den übrigen 55 Messungen der Orbitaumgebung war 51mal das Ergebnis auf der bestrahlten Seite kleiner, 4mal dagegen größer. Die vier größeren Werte bezogen sich jedoch stets auf den Unterkiefer.

Bei den 6 Schädeln von Tieren mit totalgetrübten Linsen haben wir also 12 reine Orbita- und 30 Messungen der Orbitaumgebung. In jedem Fall war der Meßwert der bestrahlten Seite kleiner als der der unbestrahlten.

Einen Eindruck von der erheblichen Minderentwicklung der bestrahlten Seite vermittelt Abb. 7, Schädel des Tieres 128,5/2, Skeletierungsnummer 1745.

3. Diskussion

Es ergibt sich demnach als nachgewiesene Strahlenwirkung:

a) Gewichtsminderung von Bulbus und Linse der bestrahlten Seite gegenüber der unbestrahlten.

b) Wachstumshemmung der bestrahlten Orbita gegenüber der unbestrahlten.

ad a. Präpariert wurden die Bulbi von 16 Tieren und zwar die der 11 Tiere mit teilgetrübter und die von 5 mit totalgetrübter Linse. Unabhängig davon, ob sich die Linse total eingetrübt hatte oder nicht, war in jedem der 16 Fälle der bestrahlte Bulbus leichter als der unbestrahlte. Das Gewicht der Bulbi mit totaler Linseneintrübung betrug zwischen 47,2 und 70,9% des Bulbusgewichtes der unbestrahlten Seite, bei nicht eingetrübter Linse betrug das Bulbusgewicht zwischen 57,7 und 93,5% der Gegenseite.

Man könnte daraus entnehmen, daß die Bulbi der Tiere, die nur eine Teiltrübung der Linse bekamen, in ihrem Wachstum weniger in Mitleidenschaft gezogen sind als die mit Totaltrübung. Man könnte ferner daraus schließen, daß bei ersteren die Strahlenwirkung eine geringere sein müsse; uns erscheint jedoch das Vergleichsmaterial für diesen Schluß zu gering.

Wir haben ferner bei allen 41 Tieren die Linsen beider Augen herauspräpariert und gewogen. Auch hier zeigte sich als objektive Strahlenwirkung bei allen Tieren, ob sie nun eine Totaltrübung bekommen hatten oder nicht und ob sie vor oder nach der Bestrahlung die Linsenzellen erhalten hatten, eine eindeutige Gewichtsminderung der bestrahlten Seite.

Neben dem Vergleich des Linsenfrischgewichtes der bestrahlten und der unbestrahlten Seite ergab die Linsentrockengewichtsbestimmung, daß bei klaren Linsen etwas mehr als $^1/_3$ des Gesamtgewichtes Trockensubstanz ist, ebenso bei den nur gering getrübten Linsen. Knapp $^2/_3$ ist demnach Wasser.

Bei den totalgetrübten Linsen beträgt das Trockengewicht nur zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_5$ des Frischgewichtes, $^4/_5$—$^9/_{10}$ sind also Wasser.

ad b. Zum weiteren Nachweis und zur Objektivierung der Strahlenwirkung wurden an den 17 skeletierten Schädeln je 7, demnach 119 Messungen vorgenommen und zum Vergleich wurden 119 Messungen der unbestrahlten Gegenseite ausgeführt und diese miteinander in Beziehung gesetzt. 114mal war der Meßwert der bestrahlten Seite kleiner, einmal gleich groß und viermal größer. Die letzten 5 Messungen fanden wir

bei Tieren, die keine Totaltrübung der Linse bekommen hatten. Vier Meßwerte bezogen sich allerdings auf den nicht direkt bestrahlten Unterkiefer.

Bei den Tieren mit nur teilgetrübten Linsen fanden wir also auf der bestrahlten Seite ein etwas weniger kleines Bulbusgewicht im Vergleich zur unbestrahlten und auch offenbar eine etwas geringere Wachstumsminderung des Knochens. Man könnte möglicherweise auf Grund dieser Befunde an eine etwas geringere Strahlenwirkung denken. Unabhängig davon aber haben die Messungen und Gewichtsbestimmungen mit Sicherheit den objektiven Nachweis eines ganz erheblichen Strahlenschadens erbracht. Trotz dieser eindeutigen Schädigung ist bei 11 von 41 verwertbaren Tieren die erwartete Linseneintrübung unterblieben. Einen technischen Fehler, der zu diesem Ergebnis hätte führen können, konnten wir nicht finden. Unsere Nachbeobachtungszeit beträgt maximal bis zu 194 Tagen, so daß unter Berücksichtigung der Arbeiten von Rohrschneider, Peter u. a. angenommen werden könnte, daß auch bei den 11 Tieren mit teilgetrübten Linsen bei längerem Zuwarten die Totaltrübung zu erwarten gewesen wäre. Dem stehen aber die Erfahrungen von Krokowski und Ehling entgegen, nach denen bei unseren jungen, 18—19 Tage alten Tieren, die Bestrahlungsfolgen, also die Totaleintrübung der Linse, mit Sicherheit nach 90 Tagen zu erwarten ist. Rohrschneider, Peter u. a. hatten dagegen wesentlich ältere Tiere.

Wir haben die Tiere, die nach 50 Tagen eine Teiltrübung bekamen, 150—194 Tage nachbeobachtet, ohne daß auch nur eine geringe Progredienz der Trübung festzustellen war. Eine spätere Eintrübung ist nicht mehr anzunehmen gewesen.

Wir können also feststellen, daß unser Ergebnis nicht Folge eines technischen Fehlers ist, denn die Strahlenwirkung ist ja objektiv nachgewiesen, und ebenso sicher nicht an einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit liegt. Wesentlicher erscheint uns in diesem Zusammenhang ein erneuter Hinweis auf die Ergebnisse von v. Sallmann und Munoz sowie François und Beheyt, die nach Injektion von Cystein und Cysteamin, also schwefelhaltigen Aminosäuren, die erwartete Linsentrübung geringer oder später auftreten sahen als bei Kontrollen.

Gewiß enthalten die von uns verwendeten Linsenpräparate ebenfalls schwefelhaltige Aminosäuren. Andererseits haben aber Newell u. Mitarb. berichtet, daß sie nach Injektionen von Aufschwemmungen embryonaler Mäusemilz, -leber und -knochenmark bei mit letalen Dosen bestrahlten Mäusen eine lebensverlängernde Wirkung gesehen haben. Die Linseneintrübung konnte dagegen nicht verhindert werden, obwohl zweifellos auch in Milz, Leber und Knochenmark Cystein und Cysteamin vorhanden sind.

Es lag daher nahe, den Gehalt unserer Linsenpräparate an Cystein und Cysteamin zu bestimmen. Die umfangreichen Untersuchungen wurden von den Chemikern der Firma Rhein-Chemie vorgenommen.

Folgende Methoden wurden angewandt:

1. Chemische Bestimmung. Es wurde zunächst versucht, den Gehalt an Cystein und Cysteamin im aufgeschlossenen Linsenmaterial nach der Halbmikromethode durch amperometrische Titration mit Ferricyanid zu bestimmen. Nach dieser Methode sollen sich $1—1{,}5 \times 10^{-6}$ Mol auf 1% genau bestimmen lassen, während andere Aminosäuren ohne Einfluß sind.

Zu diesem Zweck wurde lyophilisierte Linse vom Schaf sauer aufgeschlossen und anschließend die Bestimmung nach der oben genannten Methode durchgeführt. Es wurde kein Ergebnis erhalten. Mit Lösungen von reinem Cystein und Cysteamin ließ sich jedoch die Bestimmung ohne Schwierigkeiten durchführen.

In einem weiteren Versuch wurden die Testlösungen von Cystein und Cysteamin zunächst einem sauren Aufschluß (analog der Säurehydrolyse des Linsenmaterials) unterzogen. In den so behandelten Testlösungen konnte Cystein und Cysteamin nicht mehr bestimmt werden. Auf Grund dieser Ergebnisse muß angenommen werden, daß die Sulfhydrylgruppe (—SH) durch den sauren Aufschluß zerstört wurde.

2. Elektrophoretische Bestimmung. Bei Anwendung von Phthalatpuffer ließen sich reines Cystein und Cysteamin gut trennen. Es wurde jedoch festgestellt, daß unter den Versuchsbedingungen (es konnte im Gegensatz zur chemischen Bestimmung nicht unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet werden) Cystein quantitativ zu Cystin oxydiert wurde. Aus diesem Grunde wurde die Methode fallengelassen.

3. Papierchromatographische Methode. Auch nach dieser Methode konnte nach der sauren Hydrolyse kein Cystein oder Cysteamin im Papierchromatogramm nachgewiesen werden.

Ein greifbares Resultat konnte also nicht erbracht werden, und die Feststellung, ob und wieviel Cystein und Cysteamin in unseren Linsenpräparaten enthalten ist, steht daher noch aus. Trotzdem halten wir abschließend die erzielten Ergebnisse unserer Versuche für mitteilenswert, ohne hiermit etwas Entscheidendes über die Spezifität der Wirkung der Linsenpräparate behaupten zu wollen.

Für die große Unterstützung bei den Tierversuchen möchten wir Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Nachtsheim unseren ergebensten Dank sagen.

Wir danken ferner der Internationalen Forschungsgesellschaft für Cellulartherapie für Unterstützung der Arbeiten, der Firma Rhein-Chemie für Überlassung der Präparate und Fräulein M. Bökemann, Chr. Fischer und M. Mikolajczyk für gewissenhafte technische Assistenz.

Zusammenfassung

Zunächst wird die Literatur über die Röntgenkatarakt referiert, sodann über eine Versuchsreihe berichtet, in der untersucht werden sollte, ob nach einer mit Sicherheit zur Totaltrübung der Linse junger Kaninchen führenden Strahlendosis diese durch Injektion von aufgeschwemmten Linsentrockenzellen (Siccazell-Linse) zu verhindern ist. Injiziert und bestrahlt wurden 42 Jungtiere, von denen 41 zu verwerten waren. Bei 11 von ihnen blieb die erwartete Totaltrübung aus. Da ähnliche Ergebnisse von anderen Autoren auch mit Cystein und Cysteamin erzielt wurden, ließen wir den Gehalt unserer Präparate an Cystein und Cysteamin untersuchen, wobei keine sicheren Resultate erreicht werden konnten. Die Möglichkeit der Mitwirkung dieser Stoffe bei unseren Ergebnissen kann nicht ausgeschlossen werden. Wir wollen daher die Frage nach der Spezifität der Wirkung offenlassen.

Literatur

Alphonse, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Linse. Arch. Augenheilk. **64**, 277 (1909).

Aulano, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Kaninchenauge. Klin. Mbl. Augenheilk. **86**, 473 (1931).

Birch-Hirschfeld, A.: Die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf das Auge. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **59**, 229 (1904).

— Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das menschliche Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **46**, 129 (1908).

Chalupecki, H.: Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Auge und die Haut. Zbl. prakt. Augenheilk. **21**, 234, 267, 386 (1897).

Cogan, D., and K. Dreissler: Minimal amount of x-ray exposure causing lens opacities in the human eye. Arch. Ophthal. (Chicago) **50**, 30 (1953). Ref. Zbl. Augenheilk. **61**, 291 (1954).

Ehling, U., u. E. Krokowski: Schäden durch Röntgenstrahlen am Kaninchen in Abhängigkeit von Dosis und Strahlenqualität. Fortschr. Röntgenstr. **86**, 469 (1957).

— — Die Entwicklung der Radiokatarakt in Abhängigkeit vom Genotypus. Eine Untersuchung am Kaninchenauge. Z. Naturforsch. **14**, 201 (1959).

Engelking, E.: Augenärztlich wichtige Röntgenschädigung der Frucht nach Bestrahlung Schwangerer. Klin. Mbl. Augenheilk. **94**, 151 (1935).

François, J., et J. Beheyt: Cataracte par rayons «X» et cystéamine. Bull. Soc. belge Ophtal. **110**, 150 (1955). Ref. Zbl. Augenheilk. **67**, 272 (1956).

Gasteiger, H.: Über die Wirkung fraktionierter Röntgenbestrahlung auf das Auge. 50. Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1934, S. 243.

Gasteiger, H., u. S. Grauer: Über die Wirkung fraktionierter Röntgenbestrahlung auf das Kaninchenauge. Arch. Augenheilk. **108**, 498 (1934).

Gillissen, G., u. R. Hausmann: Das Problem der gerichteten Organbehandlung. Pharmazie **5**, 293 (1956).

Goldmann, H., u. H. Liechti: Experimentelle Untersuchungen über die Genese des Röntgenstares. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **138**, 722 (1938).

Goldstein, J., and D. Wexler: Rosette formation in the eye of irradiated human embryos. Arch. Ophthal. (Chicago) **5**, 591 (1931). Ref. Zbl. Augenheilk. **25**, 729 (1931).

Guttmann: Diskussionsbemerkung zum Vortrag v. Hippel: Über angeborenen Zentral- und Schichtstar. Experimentelle Untersuchungen. 32. Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1905, S. 338.

Ham, W.: Radiation cataract. Arch. Ophthal. (Chicago) **50**, 618 (1953). Ref. Zbl. Augenheilk. **62**, 302 (1954).

Heubner, W.: Zum Thema: Einfluß der Zellen auf das Endokrinium (Ref. der Disk.-Bemerkung). Therapiewoche **7**, 52 (1956/57).

Hippel, E. v.: Über experimentelle Erzeugung von angeborenem Star bei Kaninchen nebst Bemerkung über gleichzeitig beobachteten Mikrophthalmus und Lidkolobom. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **65**, 326 (1907).

Hirvensalo, M.: Über röntgenogene foetale Mikrocephalie. Acta paediat. (Uppsala) **21**, 188 (1937). Ref. Zbl. Augenheilk. **41**, 622 (1938).

Kandori, F.: Studies on radiation cataract. Determination of the threshold dose level of radiation cataract. Amer. J. Ophthal. **41**, 627 (1956). Ref. Zbl. Augenheilk. **68**, 269 (1956).

Knüchel, F.: Über den Einfluß der Zellen auf das Endokrinium. Therapiewoche **7**, 41 (1956/57).

—, u. W. Kuhn: Therapeutisch-experimentelle Ergebnisse nach Siccacell-Behandlung. Medizinische **16**, 587 (1955).

Krokowski, E., u. U. Ehling: Wachstumshemmung der Linse am röntgenbestrahlten Kaninchenauge. Fortschr. Röntgenstr. **87**, 222 (1957).

— — Die Entwicklung der Röntgenkatarakt in Abhängigkeit vom Alter. Fortschr. Röntgenstr. **88**, 591 (1958).

Kuhn, W.: Zellulartherapie in Klinik und Praxis. Hippokrates-Verlag 1956.

Leinefelder, P. J., and H. P. Kerr: Roentgen-ray cataract. An experimental, clinical and microscopic study. Amer. J. Ophthal. **197**, 739 (1936). Ref. Zbl. Augenheilk. **37**, 701 (1937).

Lettré, H.: Zur Anwendung von mit Isotopen markierten Zellen zur Klärung der Grundlage der Zellulartherapie. Zellulartherapie **6**, 1 (1955).

Malbran, J., y O. Alva: Notas sobre cataratas producidas por radiaciones. Pren. méd. argent. **1955**, 3224. Ref. Zbl. Augenheilk. **69**, 101 (1956/57).

Marshak, and Walker: Science **101**, 94 (1945). Zit. nach Lettré.

Merriam, G., and E. Focht: A clinical study of radiation cataracts and the relationship to dose. Amer. J. Roentgenol. **77**, 759 (1957). Ref. Zbl. Augenheilk. **73**, 339 (1958).

Milner, J. G.: Irradiation cataract. Brit. J. Ophthal. **18**, 497 (1934). Ref. Zbl. Augenheilk. **32**, 550 (1935).

Mori, H.: The influence of radium on ocular tissue of the rabbit. Acta Soc. ophthal. jap. **63**, 1269 (1959). Ref. Zbl. Augenheilk. **78**, 112 (1959/60).

Müller, H. K.: Ist eine medikamentöse Therapie des Altersstares denkbar? Klin. Mbl. Augenheilk. **97**, 304 (1936).

—, u. O. Kleifeld: Über die Behandlung der Cataracta senilis mit Debenal. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 25 (1960).

Neumann, K. H.: In W. Kuhn, Zellulartherapie in Klinik und Praxis, S. 39. Hippokrates-Verlag 1956.

Newell, F. W., Th. C. Beaman, L. O. Jakobson, E. K. Marks and E. O. Caston: The effect of cell suspensions upon the development of cataracts in irradiated mice. Arch. Ophthal. (Chicago) **57**, 846 (1957). Ref. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 131 (1960).

Niehans, P.: Einführung in die Zellulartherapie. Bern: Hans Huber 1957.

Oeser, H., u. E. Krokowski: Zur Dosis-Effekt-Beziehung. Problematik und Ergebnisse an der bestrahlten Kaninchen-Augenlinse. Fortschr. Röntgenstr. **89**, 467 (1958).

Payrau, P.: Hornhautkonservierung und Heteroplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 49 (1960).

Peter, L.: Studien zur experimentellen Röntgen- und Radiumkatarakt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **125**, 428 (1930).

Politzer: Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die embryonale Linse. Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 304 (1929).

Remky, H.: Erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit Hornhautkonserven. Klin. Mbl. Augenheilk. **137**, 56 (1960).

Rohrschneider, W.: Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen normaler Augengewebe durch Röntgenbestrahlung. I. Zweck der Versuche, Definition der angewandten Röntgenstrahlung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **121**, 526 (1929).

— II. Allgemeines über Röntgenstrahlenwirkung. Veränderungen der Conjunctiva, Cornea und der Uvea nach Röntgenbestrahlung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **121**, 537 (1929).

— III. Veränderungen der Linse, der Netzhaut und des Sehnerven nach Röntgenbestrahlung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **122**, 282 (1929).

— IV. Röntgenstrahlenempfindlichkeit der einzelnen Teile des Kaninchenauges bei einzeitiger Bestrahlung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **122**, 383 (1929).

— Experimentelle Katarakt nach mehrfacher Bestrahlung mit kleinsten Röntgenstrahlendosen. 48. Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1930, S. 241.

—, u. R. Glauner: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung fraktionierter und protrahiert-fraktionierter Röntgenbestrahlung auf die Linse des Kaninchenauges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **140**, 700 (1939).

Rugh, R., and J. Wolff: Reparation of the fetal eye following radiation insult. Arch. Ophthal. (Chicago) **54**, 351 (1955). Ref. Zbl. Augenheilk. **67**, 8 (1956).

Sallmann, L. v.: Abstract of paper further efforts to influence x-ray cataract by chemical agents. Arch. Ophthal. (Chicago) **47**, 21 (1952).

— The lens epithelium in the pathogenesis of cataract. Amer. J. Ophthal. **44**, 159 (1957). Ref. Zbl. Augenheilk. **73**, 134 (1958).

—, Z. Dische, G. Ehrlich and C. Munoz: Study of penetration of cysteine and cystine into the aqueous humor of rabbits and its relation to early "X"-irradiation effects on the eye. Amer. J. Ophthal. **34**, 95 (1951). Ref. Zbl. Augenheilk. **56**, 247 (1951).

—, and C. Munoz: Further efforts to influence x-ray cataract by chemical agents. Trans. Amer. ophthal. Soc. **49**, 391 (1952). Ref. Zbl. Augenheilk. **58**, 380 (1953).

Sinna, J.: Radiation injuries on the eye. Bull. ophthal. Soc. Egypt. **51**, 427 (1958). Ref. Zbl. Augenheilk. **77**, 52 (1959).

Tiburtius, H., u. U. Ehling: Ein Beitrag zur experimentellen Prüfung der Zellulartherapie bei einer erblichen Katarakt des Kaninchens. Klin. Mbl. Augenheilk. **134**, 687 (1959).

Tokunaga, T.: Studies on early lens changes of experimental cataract. Acta Soc. ophthal. jap. **62**, 1400. Ref. Zbl. Augenheilk. **76**, 158 (1959).

Treutler: Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von v. Hippel, Über angeborenen Zentral- und Schichtstar. Experimentelle Untersuchungen. 32. Ber. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1905, S. 338.

Tribondeau, et Belley: Action des rayons «X» sur l'oeil en voie de développement. Arch. Electr. méd. 227 (1907). Zit. nach Alphonse.

Vogt, A.: Augenschädigungen durch strahlende Energie. Klin. Mbl. Augenheilk. **85**, 321 (1930).

Dr. med. H. Tiburtius, Augenklinik der Freien Univ. Berlin, Berlin-Charlottenburg, Spandauer Damm 130

Dr. Dr. med. E. Krokowski, Strahleninstitut der Freien Univ. Berlin, Berlin-Charlottenburg, Spandauer Damm 130

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 547—554 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Szeged, Ungarn
(Vorstand: Prof. Dr. F. Kukán)

Stäbchen- und Zapfenwirkung von Fischhypophysen-Implantationen bei Retinitis pigmentosa und Maculadegenerationen

Von

A. Kahán und M. Nagy

Mit 3 Textabbildungen

Die von E. Kubányi[8] in Vorschlag gebrachte Therapie von Netzhautkrankheiten mit Implantationen von durch Tiefkühlung konservierten Fischhypophysen schien uns als erster Schritt einer Versuchsreihe, die Möglichkeit einer Hypophysenhormon-Therapie der Retinitis pigmentosa (RP) zu untersuchen, als mehrfach begründet.

a) Als eine Wirkung des melanocytenstimulierenden Hormones (MSH) wurde die Dunkelstellung (Retraktion) des Pigmentes der Froschretina[5], eine Verhütung des Zustandekommens der experimentellen RP durch Natriumjodat[13] und in klinischen Versuchen eine Lichtsinnverbesserung von normalen Augen[1] und bei RP[1, 3, 5, 9] beschrieben.

b) Es wurde über eine ähnliche funktionsverbessernde Wirkung von ACTH bei RP berichtet[4, 10, 11, 12], welche außer mit der immer vorhandenen Beimischung von MSH zu ACTH-Präparaten mit der chemischen Verwandtschaft[2, 6] der zwei Hormone erklärt werden kann: beiden ist eine 10gliedrige Polypeptidkette gemeinsam.

c) Von phylogenetisch weit entfernten Donoren (und besonders Fischen) entstammende tiefgekühlte Heterotransplantate scheinen weniger stürmisch vom Rezipienten-Organismus angegriffen und vernichtet zu sein[14]. Da außerdem im Gegensatz zu Säugetieren die Fischhypophysen einen kräftig entwickelten Intermediärlappen enthalten, ist mittels der Fischhypophysen-Implantation (FHI) die Wirkung einer langfristigen Verabreichung von MSH, ACTH und ihrer Ab- bzw. Umbauprodukte bei RP zu untersuchen.

Als nächster Schritt folgt die Frage, welchem Stoff die Wirkungen zuzuschreiben sind.

Methoden

Die zu implantierenden Hypophysen wurden von darmparasitenfreien Karpfen- und Hechtweibchen unter sterilen Bedingungen präpariert, bei —24° C konserviert und betrugen je etwa 0,02 g; zu einer Gelegenheit wurden 12—13 Fischhypophysen

(—0,25 g) nach Novocaininfiltration mittels eines Troikards intragluteal eingestopft[1]. Die FHI wurde bei 10 Patienten einmal, bei 4 Patienten zweimal (in Abständen von 55 Tagen) vorgenommen, ohne irgendwelche Komplikationen allergischer oder infektiöser Natur. Dagegen klagten die drei mit je einer Kalbshypophyse implantierten (KHI) Kranken am 1. Tag über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl.

Vor und nach der Implantation am 5., 20., und in manchen Fällen am 40. und 60. Tage registrierten wir

a) die Sehschärfe,

b) das Gesichtsfeld mit dem Goldmann-Perimeter (Objektfläche: 64 mm^2, relative Intensität: 1,0); die auf Grund gravimetrischer Messung errechnete Oberfläche des gefundenen Gesichtsfeldes wurde in Prozent des normalen absoluten Gesichtsfeldes ausgedrückt;

c) die Lichtreizschwellen nach 45 min Dunkeladaptation mit einem vorbeigleitenden vertikalen, das ganze Gesichtsfeld erfüllenden, 7° breiten Streifensystem, welches mit unserem Simultanadaptometer[7] von unterschwelliger Leuchtdichte ausgehend und 0,2 log $\mu\mu$ Lambert Inkrementen steigernd projiziert wurde. Die Stäbchenschwellen wurden mit blauem Licht (λ unter 500 $\mu\mu$), die Zapfenschwellen mit rotem Licht (λ über 610 $\mu\mu$) bestimmt.

d) Außerdem wurde die 17-Ketosteroid-Ausscheidung pro Tag;

e) der intraoculare Druck mit dem Schiötz-Tonometer und

f) die Tränensekretion mit dem Schirmer-Test registriert.

Ergebnisse

Das Krankengut, an welchem die Therapie mit Hypophysen-Implantationen versucht wurde, umfaßt 13 Fälle von RP und 3 Fälle von Maculadegenerationen. Insgesamt wurde 21mal implantiert, da in 5 Fällen von RP das Einpflanzen noch einmal wiederholt wurde. Bei Fällen von Maculadegenerationen wurden nur FHI-n, bei den RP-Fällen 15 FHI-n und 3 KHI-n ausgeführt. Die Sehschärfen-, Gesichtsfeld- und Lichtreizschwellenwerte und die 17-Ketosteroidausscheidung pro Tag wurden vor und nach den Implantationen als Funktion der Zeit graphisch dargestellt, und die Auswertung der Kurven ergab, daß von den 21 Implantationen 14 eine erhebliche, zwar vorübergehende Besserung der Netzhautfunktionen hervorgerufen haben, 5 Implantationen blieben erfolglos. An den Kurven (von welchen sieben repräsentative Beispiele, die die verschiedenen Effekte der Hypophysen-Implantationen auf die Netzhautfunktionen veranschaulichen, Abb. 1 enthält) sind folgende Wirkungen bzw. Gesetzmäßigkeiten ersichtlich:

a) Die an 11 RP-Fällen ausgeführten 15 FHI-n zeitigten in 3 Fällen (Nr. 1, 2, 6) eine Besserung der Stäbchenschwellen um 2,0—2,4 log $\mu\mu$ Lambert, um den doppelten Betrag, welchen wir von anderen therapeutischen Maßnahmen zu erreichen gewohnt sind und in einem der Fälle mit A-Vitamin-Emulsion und Nicotinsäure erhalten haben. Die Stäbchenempfindlichkeit näherte sich damit um 1,0 log $\mu\mu$ Lambert der

[1] Wir sind Herrn Prof. E. Kubányi und seinen Mitarbeitern für das Material und die Ausführung der Implantationen zu Dank verpflichtet.

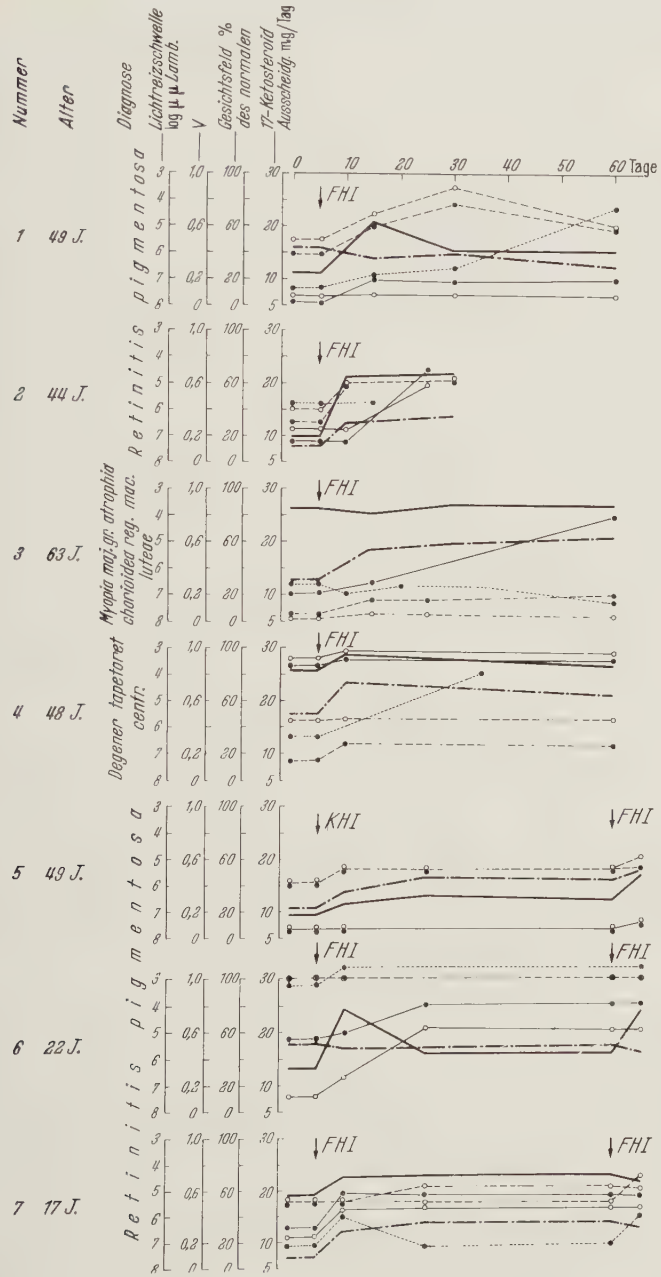


Abb. 1. Graphische Darstellung der Wirkungen von Fischhypophysen-Implantationen (*FHI*) bzw. Kalbshypophysen-Implantationen (*KHI*) und ihrer Wiederholung auf die Netzhautfunktionen und 17-Ketosteroid-Ausscheidung (7 Fälle). ○——○ Stäbchenschwelle; ○—·—○ Zapfenschwelle; ●– – –○ Sehschärfe; ●——○ Gesichtsfeld; ●·····● 17-Ketosteroid; ● rechtes Auge; ○ linkes Auge

Normalwerten (Nr. 1, 2, 6, 7). Eine auffallende Besserung des Dämmerungssehens wurde auch von den Kranken selbst und an ihrem Benehmen von ihrer Umgebung bemerkt. Die volle Wirkung war am 5.—10. Tage erreicht und am 25. Tage meistens vorüber. Dieser gute Erfolg konnte nur in Fällen erreicht werden, bei welchen außer einer zentralen Insel vom Gesichtsfeld auch ein peripherischer Gürtel oder Halbmond (zahlenmäßig mehr als 5% des ganzen Gesichtsfeldes) und eine meßbare Stäbchenfunktion (Stäbchenschwelle unter 7,3 log $\mu\mu$ Lambert) erhalten blieb. Diese Wirkung, welche an die funktionierenden Stäbchen gebunden zu sein scheint und als *Stäbchenwirkung* bezeichnet werden kann, war bei zwei mehr vorgeschrittenen Fällen mäßig; bei 2 Greisen mit lediglich einem zentralen Gesichtsfeldrest und mit blauem Licht unerregbarer Retina (fehlender Stäbchenfunktion) blieb der Erfolg aus. Doch war die FHI erfolglos auch bei drei jüngeren RP-Fällen, wo die Implantate im Spätherbst präpariert wurden.

b) Bei 3 Fällen von Maculadegeneration (Nr. 3, 4) wurde infolge der FHI die Erhöhung der Sehschärfe und Verkleinerung des zentralen Skotoms beobachtet. Diese Wirkungen gingen in Dauer und Ausmaß den Verbesserungen der Zapfenschwellen parallel und können als *Zapfenwirkung* bezeichnet werden. Diese Parallelität der Erhöhung der Zapfenempfindlichkeit und der Sehschärfe war auch bei RP-Fällen zu beobachten. Die Zapfenwirkung erreicht langsamer ihren Höhepunkt (10 bis 30 Tage) als die Stäbchenwirkung. Bei Maculadegenerationen stand die Zapfenwirkung im Vordergrund (mehr als 0.7—1.8 log $\mu\mu$-Lambert), bei RP-Fällen trat sie hinter der Verbesserung der Stäbchenfunktion zurück oder blieb vollständig aus.

c) Die Stäbchen- und Zapfenwirkung war auch bei drei mit Kalbshypophysen implantierten RP-Fällen (Nr. 5) zu registrieren, doch war der Erfolg kleiner. Dieser Eindruck wurde auch dadurch bekräftigt, daß in einem Falle (Nr. 5) die Behandlung 55 Tage nach der KHI mit FHI wiederholt wurde. Die implantierten Fischhypophysen riefen eine weitere Verbesserung der Stäbchenschwellen hervor, mit einer Erweiterung des bis dahin refraktären Gesichtsfeldes: auch die Zapfenwirkung erwies sich erheblicher.

d) Bei 4 RP-Fällen wurde die FHI wiederholt, bei 3 Fällen (z. B. Nr. 6), als die Wirkung schon vorbei war, in einem Fall (Nr. 7) am Höhepunkt der Wirkung. Bei den drei nach Abklingen des Effektes wiederholten FHI-n konnten fast mathematisch die gleichen Wirkungen erreicht werden wie bei der ersten Implantation, ungeachtet dessen, ob es sich um einen Fall von guter (Nr. 6), mäßiger oder zweifelhafter *hormonaler Ansprechbarkeit* der Photoreceptoren galt. Bei der am Höhepunkt der Wirkung wiederholten Implantation (Fall Nr. 7) blieb die Wirkung gerade so aus wie eine übernormale Verbesserung der Zapfen-

schwellen bei RP-Fällen mit normaler Zapfenfunktion (Nr. 1, 6) bzw. der Stäbchenfunktion bei Maculadegenerationsfällen mit einwandfreier Stäbchenfunktion (Nr. 3).

e) Die 17-Ketosteroid-Ausscheidung wurde durch die FHI und KHI in gleichem Maße erhöht und diese Wirkung verlief weder im Ausmaß noch zeitlich der Photoreceptorenwirkung parallel; sie blieb bei Fällen aus, wo die Photoreceptorenwirkung erheblich war (Nr. 2, 3) und dauerte länger wie die Photoreceptorenwirkung. — Weder nach FHI noch nach KHI konnte eine Änderung des intraocularen Druckes oder der Tränensekretion nachgewiesen werden; darum wurden diese Daten graphisch nicht dargestellt.

Besprechung

Das Zustandekommen und das Ausmaß der Photoreceptorenwirkung von Hypophysenimplantationen scheint von zwei Faktoren bedingt zu sein.

a) Der wirksame Stoff ist in den Fischhypophysen in größeren Mengen vorhanden oder während dem Abbau gebildet, wie in den Kalbshypophysen, ist von dem 17-Ketosteroid-Ausscheidung fördernden ACTH und den gonadotropen Hormonen verschieden. Es ist von den Fischhypophysen bekannt, daß sie eine viel reichere Quelle von MSH sind als die der Säutegiere, und es wird die Hypothese vertreten, daß die melanocytenaktiven Stoffe die Träger der Photoreceptorenwirkung sind.

b) Die Bedingung dieser Wirkung scheint eine verminderte, doch nicht aufgehobene Funktionsfähigkeit der Photoreceptoren zu sein. Es wird die Hypothese vertreten, daß nicht alle Lebensfunktionen, sondern nur die Sehpigment-Neogenese der Photoreceptoren durch die melanocytenaktiven Stoffe gefördert wird. Daher die Unwirksamkeit der Implantation, wo die Photoreceptorenempfindlichkeit im voraus maximal (normal) war oder die Photoreceptoren ihre Lichtempfindlichkeit ganz eingebüßt haben: pathologische Lichtreizschwellen wurden eher beeinflußt als die Grenzen von absoluten Gesichtsfelddefekten.

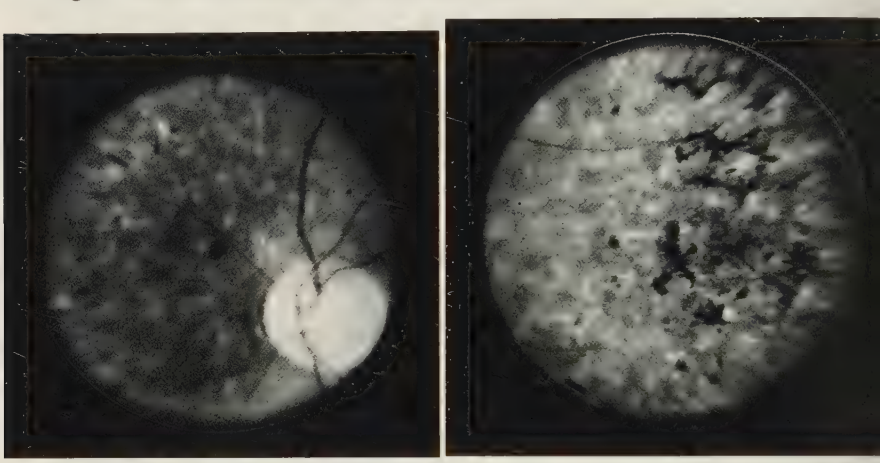
Zusammenfassung

Durch Fischhypophysen-Implantationen konnte bei Retinitis pigmentosa-Fällen die Dunkeladaptation, bei Maculadegenerationen die Funktion der Netzhautmitte bedeutend verbessert werden. Die auf die Stäbchen und Zapfen ausgeübte Wirkung wird mit einer Sehstoff-Neogenese fördernder Wirkung melanocytenaktiver Stoffe erklärt.

Nachtrag

Seit dem Abschluß der beschriebenen Untersuchungen haben wir die Möglichkeit erreicht, die Wirkung der Fischhypophysen-Implantationen elektroretinographisch verfolgen zu können (mit einem Mingograph 12 „Elema", Ableitung und Lichtimpulse der Methode von Karpe

entsprechend.) Um die erwartungsgemäß photopische und nur bei unvorgeschrittenen Fällen zu erreichende Antwort registrieren zu können,



a b

Abb. 2a u. b. Augenhintergrund (Photo) der Fälle, bei welchen die ERG-Wirkung der Fischhypophysen-Implantationen beobachtet wurde; a Fall I; b Fall II

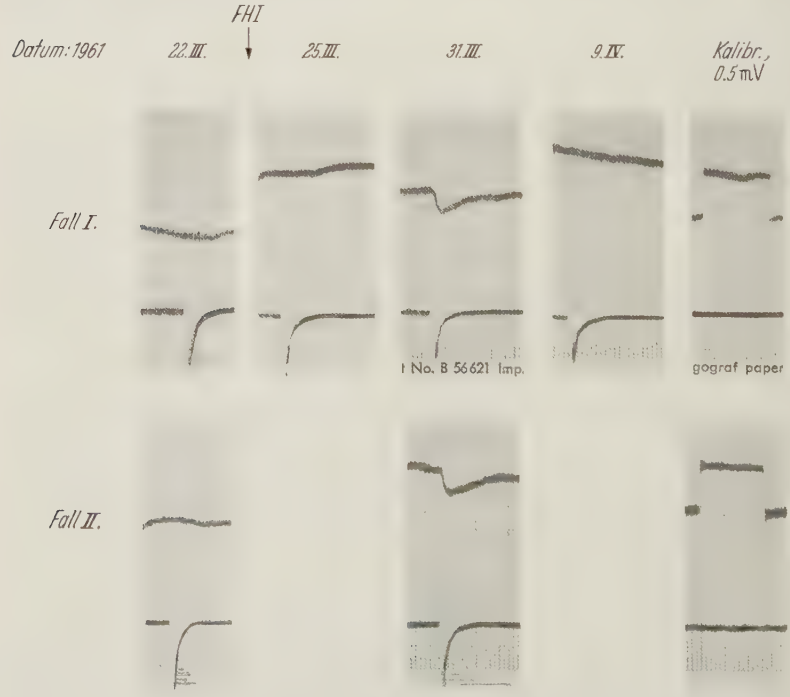


Abb. 3. ERG-Wirkung von Fischhypophysen-Implantationen in Fällen von Retinitis pigmentosa

wurde die Glühlampe 33 cm dem untersuchten Auge genähert (1080 Lux), die Verstärkung $500\,\mu V = 10$ mm gewählt und drei relativ funktionstüchtigen Fällen Fischhypophysen implantiert:

Fall	Sehschärfe	Gesichtsfeld (% des normalen)	Stäbchenschwelle (log $\mu\mu$ Lambert)	Zapfenschwelle (log $\mu\mu$ Lambert)
I	1,0	66	5,7	5,8
II	1,0	35	5,7	5,4
III	1,0	90	6,7	5,8

Fall I und II waren Geschwister, ihr Fundus s. Abb. 2a und 2b.

Vor der Implantation und auch 3 Tage nachher war das ERG ausgelöscht. Am 9. Tage nach der FHI erschien aber bei Fall I und II eine negative Welle von $250\,\mu V$, Latenzzeit: 20 msec, Dauer: 320 bzw. 400 msec. Am 18. Tage war das ERG von Fall I wieder stumm, Fall II kam nicht zur Untersuchung (Abb. 3). Bei Fall III blieb die elektroretinographische Wirkung aus.

Literatur

[1] Basile, G.: Sull'azione dell'ormone melanofore in sogetti normali ed in sogetti affetti da retinite pigmentosa. Ann. Ottal. **62**, 412 (1939).

[2] Brink, G. G., G. E. Boxer, V. C. Jelinek, F. A. Kuehl, J. W. Richter and K. Folkers: Pituitary hormones. VII. The nature of corticotropin B. J. Amer. chem. Soc. **75**, 1960—1962 (1953).

[3] Conti, O., I. C. Mussio-Fournier, P. Carraquiry and F. G. Vaurell: Therapeutic action of a pituitary extract in retinitis pigmentosa. Brit. J. Ophthal. **34**, 655—661 (1950).

[4] Fornaro, L.: La cura della retinite pigmentosa con l'ACTH e con l'ormone melanoforo. Rass. ital. Ottal. **23**, 457—465 (1954).

[5] Jayle, G. E., et A. G. Ourgaud: La Vision Nocturne et ses Troubles, p. 97—98, 920—921. Paris: Masson & Cie. 1950.

[6] Johsson, S., and B. Högberg: Observations on the connexion between intermedin and adrenocorticotropic hormone. Nature (Lond.) **169**, 286 (1952).

[7] Kahán, A., u. I. Oláh: Ein Simultan-Adaptometer. Acta med. Acad. Sci. hung. **5**, 177—183 (1954).

[8] Kubányi, E.: Implantation steril entnommener Fischhypophysen nach Lagerung durch Tiefkühlung, bei Degeneratio pigmentosa retinae (Intermedinbehandlung). XVIII. Congr. Soc. Internat. Chir., München 1959. Kongreßber. S. 292—296, Imprimerie Med. Sci. Bruxelles.

[9] Mussio-Fournier, I. C., O. Conti, F. G. Vaurell et P. Carraquiry: Traitement de la retinite pigmentaire par injections sous-coutanées et instillations dans la conjonctive d'hormone melanophore. Bull. Acad. nat. Med. (Paris) **133**, 103—107 (1949).

[10] Rossi, A.: Risultati terapeutici con l'ormone adrenocorticotropo nella retinosi pigmentosa. Rass. ital. Ottal. **22**, 491—499 (1953).
[11] Salvi, G., e P. Cati: Esperienze cliniche sull'azione dell'ACTH nella retinite pigmentosa. Boll. Oculist. **32**, 147—162 (1953).
[12] Steffenson, E. H., and I. Kukora: ACTH intermedin and cortisone in the treatment of retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. **34**, 1665—1675 (1951).
[13] Tsubota, S.: The action of ACTH upon the evolution of experimental retinitis pigmentosa. Acta Soc. ophthal. jap. **61**, 1350—1357 (1957).
[14] Tsutsui, J., and S. Watanabe: Heterograft of fish cornea into rabbit eyes. Amer. J. Ophthal. **48**, 363—368 (1959).

Dr. A. Kahán.
Augenklinik der Medizinischen Universität, Szeged (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 555—561 (1961)

Aus der Universitäts-Augenklinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. W. Hallermann)

Über eine Zwischenform von Achromaten und Monochromaten, bestimmt durch das ERG*

Von

Ahcène Denden

Mit 5 Textabbildungen

Das ERG als Untersuchungsmethode bei der totalen Farbenblindheit wurde erstmals von Vükovich (1952) angewandt. Seitdem wurden systematische ERG-Untersuchungen in vielen Fällen von totaler Farbenblindheit im Hell- und Dunkeladaptationszustand des Auges, sowie bei verschiedener Lichtintensität registriert. Dodt und Wadensten (1954), die das Flicker-ERG bei Achromatopsie benutzten, erhielten eine FFF von skotopischer Form, ganz unabhängig von der Lichtintensität der Stimuli, die einer Stäbchenaktivität entspricht. Wadensten (1956) erzielte bei vier gleichen Fällen von Achromatopsie dieselben Ergebnisse. Elenius und Zewi (1958) erhielten dagegen bei zwei Fällen von atypischer Achromatopsie (Fälle 5 und 6), selbst bei schwachen Lichtreizen, ein eindeutig gesteigertes photopisches Potential, was auf eine Zapfenfunktion schließen läßt.

Aus dieser Überlegung heraus möchten wir jetzt über eine Zwischenform von dem Achromaten und dem Monochromaten berichten, die wir mit Hilfe des Flicker-ERG untersucht haben. Wir werden auch unsere Untersuchungsmethoden erläutern und die Ähnlichkeit unseres Falles mit anderen aus der Literatur bekannten Fällen darlegen.

Nach den klinischen Symptomen und den ERG-Ergebnissen unterscheidet man zwei Formen von totaler Farbenblindheit:

1. Die Stäbchenmonochromaten oder *Achromaten*. Sie sind öfter zu beobachten und schon seit mehreren Jahren beschrieben worden. Diese Form ist charakterisiert durch die Unfähigkeit, Farben zu unterscheiden, durch Photophobie bei Tageslicht, durch eine Herabsetzung der Sehschärfe auf etwa ein Zehntel, und durch Nystagmus. Ihr Spektrum entspricht der Sehpurpurkurve. Vükovich sowie auch Rendhal 1952 zeigten, daß das ERG des dunkeladaptierten Auges eine Verminderung der Amplitude der a- und b-Welle aufweist, die einer skotopischen Funktion der Netzhautperipherie entspricht. Dodt und Wadensten (1954) fanden, daß die FFF von 12 bis zu 18 Reizen/sec steigt, wenn die Lichtintensität von 0,2 auf 60 Lux erhöht wird.

* Auszugsweise vorgetragen auf der Tagung der Nordwestdeutschen Augenärzte in Kiel vom 11.—13. 5. 1961. Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Oberhalb von 300 Lux fehlt die photopische Komponente der Registratur (s. Abb. 1).

Wir müssen daher annehmen, daß Zapfen völlig fehlen oder funktionsuntüchtig sind. Diese Form der Achromatopsie verfügt nur über Stäbchen. FRANCESCHETTI beschrieb 1928 totale Farbenblinde, bei denen die obengenannten Symptome fehlten; seitdem gelten diese Fälle als atypisch.

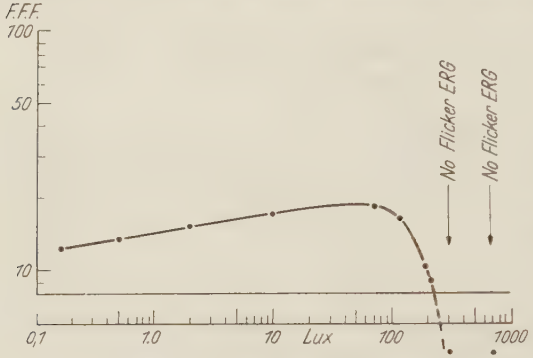


Abb. 1. Beziehung der Lichtintensität zur Verschmelzungsfrequenz bei einem Fall totaler Farbenblindheit von DODT und WADENSTEN (1954)

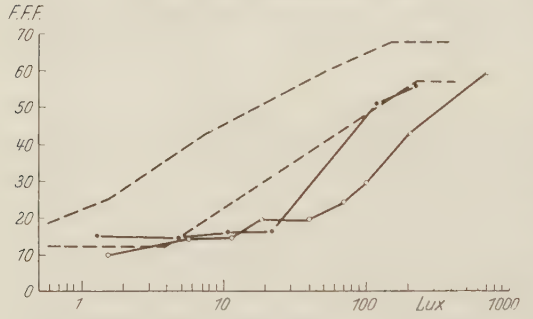


Abb. 2. Flicker-ERG in den Fällen 5 (○) und 6 (●) von ELENIUS und ZEWI 1958. ——— FFF bei normalen Versuchspersonen

2. Die Zapfenmonochromaten oder *Monochromaten*. Diese Form ist sehr selten. Sie wurde von JUDD und PITT (1944) beschrieben. Auch hier ist der Farbensinn nicht differenzierbar. Im Vergleich zur ersten Form fehlen ihr die besonderen Begleitsymptome oder sind meist weniger ausgeprägt: man findet weder Photophobie noch Nystagmus, noch eine Beeinträchtigung der Sehschärfe. Der Dunkeladaptationsverlauf sowie die Helligkeitsverteilung sind fast normal und entsprechen den Dämmerungs- und Tageswerten des normalen Trichromaten. Das Flicker-ERG ist, wie ELENIUS und ZEWI (1958) zeigten, von skotopischem Typ, wenn die Lichtintensität zwischen 5 und 40 Lux variiert. Oberhalb von 200 Lux ist ein eindeutig photopisches Potential vorhanden (s. Abb. 2). Dabei entsteht eine deutliche zweiphasige Kurve, wie wir sie auch von farbtüchtigen Augen kennen.

Die FFF steigt parallel zur Lichtintensität. Sie ist von 20 Reizen/sec und 40 Reizen/sec, wenn die Lichtintensität 40 Lux und 200 Lux beträgt. Es ist daher bei diesen Formen wahrscheinlich, daß funktionstüchtige Stäbchen und Zapfen gleichzeitig existieren, auch wenn keine Farben unterschieden werden können. Der Farbenblinde verfügt bei dieser Form über einen normalen Zapfenapparat der an dem Sehakt beteiligt ist.

Bei unserem Fall handelt es sich um eine 23jährige Patientin, die seit ihrer Kindheit nicht gut sehen konnte. Die meisten der konsultierten Augenärzte konnten den Ursprung der Amblyopie nicht erkennen. Festgestellt wurde ein Pendelnystagmus mit einer rotatorischen Komponente. Beide Pupillen auffallend weit und rund, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. S R = S L = 1/10; Gl. b. n. Fundus beiderseits, abgesehen von einer Maculaaplasie, in allen Teilen regelrecht.

Größere grellfarbige Felder konnten richtig benannt werden. Farbtafeln nach Ishihara (7 Aufl.) und Stilling (21. Aufl.) erweckten Verdacht auf Protanopie. Die Untersuchung am Nagelschen Anomaloskop (Modell II – Haensch-Schmidt, Berlin) ergab beiderseits Protanopie.

ERG. Das ERG wurde nach der Methode von Karpe (1948) vom Auge abgeleitet. Als Lichtquelle diente eine Xenon-Hochdrucklampe (Osram-XBO 501 München), deren Strahlen über einen elektromagnetischen

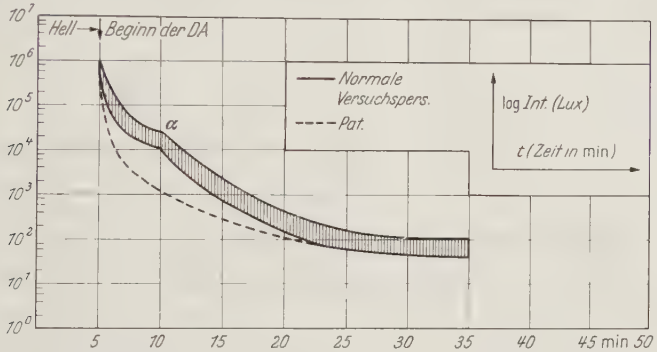


Abb. 3. Dunkeladaptationskurve. Adaptometer nach Goldmann-Weeckers. Helladaptation: 5 min bei etwa 3000 Lux. ▨ biphasische Kurve bei normalen Versuchspersonen; Alter zwischen 20 und 40 Jahren. – – – monophasische Kurve bei unserem Fall. Anfangs- und Endschwelle erniedrigt. Schneller Verlauf der Dunkeladaptation

Verschluß in das Auge fielen. Hell- und Dunkelwechsel sind im Verhältnis 1:1. Die Lichtintensität wurde durch Neutralfilter variiert. Hornhautanaesthesie mit 1%igem Pantocain. Zur Ausschaltung des Irispotentials wurde das Auge mit Mydriaticum Roche erweitert. Messungen und Auswertungen des Flicker-ERG werden ebenso wie bei Dodt und Wadensten (1954) praktiziert.

Ergebnisse. Wir betrachten die kritische Verschmelzungsfrequenz als die höchste Frequenz des intermittierenden Lichtreizes, die noch ein Flimmer-ERG auslöst. In unserem Fall erhielten wir oberhalb von 20 Reizen/sec kein Flimmerpotential. Das Flicker-ERG ist von skotopischem Typ und entspricht der Stäbchenaktivität. Die photopische Funktion ist im Verhältnis zur Lichtintensität nicht vorhanden. Einzelreize konnten wir wegen des Nystagmus nicht registrieren.

Adaptometrie. Aufnahme mit dem Adaptometer nach Goldmann-Weeckers. Volle Dunkeladaptation der gesamten Netzhaut bei binocularem Sehen, da die Bestimmung der Adaptation eines Teiles der Netzhaut durch den Nystagmus behindert ist. Wir erhalten eine monophasische Kurve (s. Abb. 3).

In den ersten 10 min bemerkenswert schneller Verlauf der Dunkeladaptation. Subjektiv besteht keine Blendung, so daß ausreichende vorherige Helladaptation gewährleistet ist. Der Punkt α, der bei Normalen ungefähr nach 5 min eintritt und der die Ablösung der Zapfenfunktion bezeichnet, fehlt hier. Nach 16minütiger Dunkeladaptation erreicht die Kurve die obere Grenze der physiologischen Werte. Der weitere Verlauf der Adaptationskurve stimmt mit dem des Normalen überein und hat die gleiche Empfindlichkeit.

Subjektive Helligkeitskurve. Da das Flimmer-ERG nicht registriert wird, soll die Patientin auf eine weiße Fläche sehen, auf welche monochromatisches Licht projiziert wird. Die Helligkeit des projizierten Lichtes wird stufenweise durch Neutralfilter von verschiedener optischer Dichte variiert, die wir in den Weg des von der Xenonlampe unseres ERG-Apparates ausgesandten Lichtbündels einschalten. Für jede benutzte Wellenlänge wird die physikalische Energie *E* mittels eines Vakuum-Thermo-Elementes (Haase Typ B, Pyrowerk Hannover) und eines Multiflex-Galvanometers (Lange, Berlin) ermittelt.

Tabelle 1. *Physikalische Energie der Lichtreize (in log-Einheiten) der geprüften Wellenlänge innerhalb des verfügbaren Spektrums von 400 bis 640 mμ bei unserem Fall*

Die gemessene physikalische Energie *E* ist an den Endstrecken des Spektrums erhöht.

Wellenlänge in mμ	Abgezogener Filter im Strahlengang	Physikalische Energie der Lichtreize in log-*E*
400	B	*3,250*
420	AC	2,990
440	ABD	2,231
480	ACD	2,297
500	ABCDE	1,467
550	ADF	*1,383*
600	ABCDF	1,856
620	B	4,313
640	B	*4,339*

Diese kleine Veränderung ermöglicht es, unseren ERG-Apparat jezt als Spektrophotometer zu benutzen. Bei jeder Veränderung des monochromatischen Lichtes wird die Patientin nicht nach der Farbe gefragt, die sie ja nicht bestimmen kann, sondern nach dem Helligkeitsunterschied, den sie wahrnimmt. Wir erhalten so die aus obenstehender Tabelle ersichtlichen Werte, die es uns ermöglichen, die subjektive Helligkeitskurve zu zeichnen.

Die erhaltene Kurve wurde für die gleiche Energie gerechnet. Die Maximale der Helligkeit ist etwas in Richtung zum kurzwelligen Bereich verschoben und liegt wie beim Protanopen bei 550 mμ. Das kurzwellige Ende des Spektrums ist normal; das langwellige Ende ist im Rot von 640 mμ deutlich verkürzt, das sichtbare Spektrum ist innerhalb der geprüften Wellenlänge gegenüber dem farbentüchtiger Personen um 40 mμ verkürzt (s. Abb. 4 und 5).

Nach den vorliegenden Ergebnissen können wir annehmen, daß unserem Fall ein normales Dämmerungssehen und ein teilweises Tagessehen möglich ist. Der schnelle Verlauf der Dunkeladaptation sowie das

Fehlen des Knicks im oberen frühen Teil der Adaptationskurve kann nur durch funktionstüchtige Stäbchen bedingt sein. Im Gegensatz dazu erhalten wir bei Störungen des Nachtsehens, wie bei der Hemeralopie, eine hochliegende Kurve, die einer größeren Intensität entspricht und die durch funktionstüchtige Zapfen verursacht wird. Andererseits zeigt die ERG-Untersuchung, daß bei einer Frequenz von mehr als 20 Reizen je sec kein elektrisches Potential ausgelöst wird. Dodt und Wadensten

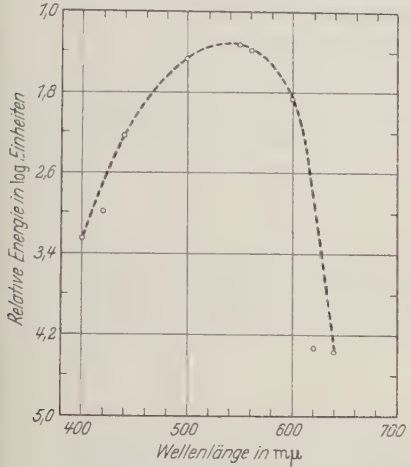


Abb. 4. Subjektive Helligkeitskurve, gleiche Spektralenergie bei unserem Fall. Abszisse: Wellenlänge in mμ. Ordinate: relative Energie der Lichtreize in log-Einheiten. Luminositätsmaximum bei 550 mμ. Verkürzung des Spektrums im Rot von 640 mμ. Kurzwelliges Ende normal

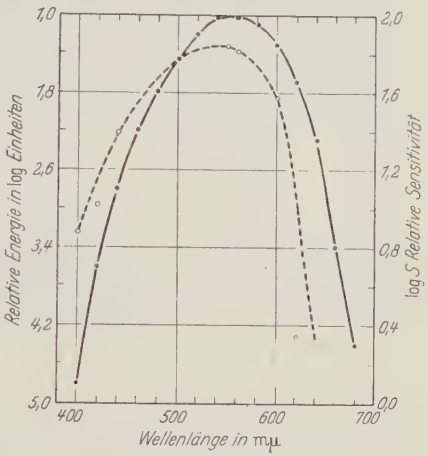


Abb. 5. Vergleich zwischen der subjektiven Helligkeitskurve bei unserem Fall (– – –) und der psycho-physischen paramaculären Kurve (——) von Wald (1945). Der kurzwellige Abschnitt der Spektralkurve entspricht der des normalen Trichromaten. Der langwellige Teil ist im Rot von 640 mμ verkürzt

zeigten 1954 bei einem atypisch total Farbenblinden, daß die Stäbchen ein Flimmerfrequenzmaximum von 18—20 Reizen/sec besitzen und oberhalb dieser Frequenz nicht mehr auf Einzelreize reagieren. Das ERG des dunkeladaptierten Auges entspricht dabei der skotopischen Funktion des normalen Trichromaten. Die Dunkeladaptationskurve ist vielleicht schneller. Vermutlich handelt es sich bei ihnen um einen Stäbchenachromaten, der keine funktionstüchtigen Zapfen besitzt.

Unser Fall kann wegen des Fehlens der Photophobie als atypische totale Farbenblindheit bezeichnet werden. Ausgehend von der Dreifarbenlehre von Joung-Helmholtz könnte die Abweichung der Spektralhelligkeit unseres Falles von dem Normalen, durch das Fehlen der Grundempfindung für das Rot bedingt sein. Sie verursacht, daß das Helligkeitsmaximum zur kurzen Wellenlänge hin verschoben ist und bei 550 mμ liegt. Die zweite und dritte Komponente des trichromatischen Tagessehens ersetzen die fehlenden roten Netzhautreceptoren und

sind für das Verhalten im übrigen Teil des Spektrums verantwortlich, was wir nur bei Zapfenmonochromaten finden. Das Flicker-ERG ist, wie Elenius und Zewi 1958 bei atypischen total Farbenblinden — Fälle 5 und 6 — zeigen konnten, von skotopischem Typ, wenn die Lichtintensität zwischen 5 und 40 Lux variiert. Oberhalb von 200 Lux ist ein photopisches Potential vorhanden. Die Luminositätskurve ist für diese Fälle nicht genau bekannt. Der Verlauf der Dunkeladaptation dürfte normal sein. Bei diesen beiden Fällen könnte es sich um Monochromaten handeln, die funktionstüchtige Stäbchen und Zapfen besitzen.

Unser Fall ist nach dem ERG-Befund dem des Achromaten von Dodt und Wadensten (1954) ähnlich (kein Flimmerpotential oberhalb von 20 Reizen/sec); er unterscheidet sich jedoch von diesem durch subjektive Begleitsymptome, die eindeutig atypisch sind (keine Photophobie). Klinisch betrachtet wäre unser Fall dem Monochromaten von Elenius und Zewi (1958) verwandt; von diesem aber unterscheidet er sich wieder durch das Flicker-ERG. Aus diesem Grunde vermuten wir, daß er eine Übergangsform zwischen dem Achromaten von Dodt und Wadensten (1954) und dem Monochromaten von Elenius und Zewi (1958) ist.

Tabelle 2. *Gegenüberstellung der Fälle:* Dodt *und* Wadensten, Elenius *und* Zewi *und unserem Fall* (s. Text)

Typische Achromatopsie (Dodt und Wadensten 1954)	Atypische Achromatopsie (Fälle 5 und 6) (Elenius und Zewi 1958)	Übergangsform zwischen typischer und atypischer Achromatopsie (unser Fall)
Klassisches Begleitsymptom	Atypisches Symptom	
ERG: kein Flimmern über 20 Reizen/sec. Bei Lichtreizen über 300 Lux kein Flicker. Flicker skotopischen Typs	ERG: normale oder fast normale Flimmerwerte	bei unserem Fall: dem subjektiven Befund nach atypisch, dem ERG nach typisch
DA: vermutlich schneller als normal	DA: vermutlich normal, spektrale Sensitivität nicht genau bekannt	
wahrscheinlich Achromat (keine Zäpfchen)	wahrscheinlich Monochromat (Zäpfchenfunktion)	

Zusammenfassung

Bei einem Fall von atypischer totaler Farbenblindheit registrierten wir einen schnellen Dunkeladaptationsverlauf, der der Stäbchenfunktion der Netzhautperipherie entspricht. Die subjektive Helligkeitskurve von protanopischer Form ergab, daß die Rot-Receptoren fehlen, die durch die zweite Komponente des Tagessehens und einen Rest des Dämmerungssehens ersetzt werden, was wir nur beim Monochromaten beobachten

konnten. Das Flicker-ERG zeigte in unserem Fall, daß bei einer FFF von mehr als 20 Reizen/sec kein elektrisches Potential ausgelöst wird. Dodt und Wadensten (1954) erhielten bei einer typischen Achromatopsie ein Flicker-ERG skotopischen Typs. Bei dieser Form handelt es sich wahrscheinlich um einen Achromaten, der keine funktionstüchtigen Zapfen besitzt. Andererseits fanden Elenius und Zewi (1958) bei zwei atypischen Achromatopsien ein eindeutig gesteigertes photopisches Potential selbst bei schwachen Lichtreizen. Bei beiden Formen handelt es sich möglicherweise um Monochromaten, die funktionstüchtige Stäbchen und Zapfen gleichzeitig besitzen. Wir nehmen demnach an, daß unser Fall eine Zwischenform zwischen dem Achromaten von Dodt und Wadensten (1954) und dem Monochromaten von Elenius und Zewi (1958) ist.

Literatur

Dodt, E., and L. Wadensten: The use of flicker electroretinography in the human eye. Acta ophthal. (Kbh.) **32**, 165—180 (1954).

Elenius, V., and M. Zewi: Flicker electroretinography in 6 cases of total color blindness. Acta ophthal. (Kbh.) **36**, 19—25 (1958).

Francois, J.: L'achromatopsie congenitale. Bull. Soc. belge. Ophthal. **110**, 170—254 (1955).

Goodman, G., and G. Iser: Physiologic studies with flicker electroretinography. Amer. J. Ophtal. **42**, 212 (1956).

Hecht, S., S. Shlaer, E. Smith, G. Haig and J. Peskin: The visual function of the complete color blind. J. Gen. Physiol. **31**, 459—472 (1948).

Monje, M., I. Schmidt u. E. Schütz: Der Gesichtssinn. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961. S. 173—175.

Jaeger, W.: Typen der inkompletten Achromatopsie. Ber. dtsch. opthal. Ges. **58**, 44—47 (1953).

Rendahl, I.: Zit. nach Dodt u. Wandensten.

— The electroretinogram of the light-adapted human eye. Acta ophtal. (Kbh.) **36**, 900—916 (1958).

Vükovich, V.: Das ERG des Achromaten. Acta ophthal. (Kbh.) **124**, 354—359 (1952).

Wadensten, L.: Flicker electroretinography in some cases of total color blindness. Acta ophthal. (Kbh.) **32**, 743 (1954).

Wall, G., and G. Heath: Typical total color blindness reinterpreted. Acta opthal. (Kbh.) **32**, 253—297 (1954).

Dr. Ahcène Denden, Göttingen, Universitäts-Augenklinik, Gossler-Str. 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 562—574 (1961)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Debrecen
(Direktor: Prof. Dr. A. Kettesy)

Verhinderung einer Vascularisation der transplantierten Hornhaut mittels peroral verabreichten Prednisolons

Von

B. Alberth

Mit 10 Textabbildungen

Das voraussichtliche Resultat einer Keratoplastik hängt weitgehend davon ab, in welchem Maße die rezeptive Hornhaut von Blutgefäßen durchsetzt ist. Mithin gehören das Fehlen oder die Gegenwart und das Ausmaß der Vascularisation zu jenen entscheidenden Faktoren, die bestimmen, in welche prognostische Gruppe der gegebene Fall einzureihen ist, d.h. welches Ergebnis erwartet und was dem Patienten mitgeteilt werden kann.

Die Verhinderung der Vascularisation scheint, neben der bereits als gelöst betrachtbaren Operationstechnik, das nächstwichtigste Problem zu sein, ist doch die Bedeutung der übrigen postoperativen Komplikationen — gerade infolge der entwickelten Operationstechnik — viel kleiner geworden.

Das Problem der Vascularisation der Hornhaut und des Hornhauttransplantates sind noch nicht gelöst. Hierbei stehen zwei Fragen zur Diskussion: der eigentliche Grund der Vascularisation und ihre Folgen.

Laut Offret und Chauvet sowie Cogan spielt das interstitielle Ödem unter den Ursachen der Vascularisation die wichtigste Rolle, da es den konsisten Bestand der Hornhaut auflockert und das Eindringen der Gefäße des Limbus erleichtert. Bessiére und Teuliéres messen den bei der Quetschung der Gewebe entstehenden Toxinen eine gewisse Bedeutung zu, während Paton auf die frei werdenden Histamine als aktive vascularisierende Substanzen hinweist. Gemäß Doggert soll auch das Fehlen von Vitamin B_2 (Riboflavin) sowohl bei Menschen wie bei den Tieren Vascularisation verursachen. Nachdem das Riboflavin als Atmungsenzym tätig ist, kann die Vascularisation als eine durch die Asphyxie hervorgerufene Schutzreaktion aufgefaßt werden.

Manche halten die Folgen der Vascularisation für schädlich, weshalb sie unter allen Umständen zu verhindern ist. Andere meinen, daß es im Organismus keine unrichtigen Reaktionen gäbe und die Vascularisation ein Mittel zur Reinigung des Stroma von schädlichen Stoffen sei.

Im Falle einer Keratoplastik ist die Vascularisation der Cornea ungünstig. Besonders die tiefen Gefäße bedeuten eine schlechte Prognose, die oberflächlichen weniger. Auch die nach der Transplantation eintretende Vascularisation ist der Gegenstand von Besprechungen. Manche halten sie für eine zweckmäßige Reaktion des Organismus. Sie meinen,

daß die Gefäße zur Entfernung der im Transplantat befindlichen toxischen Substanzen und wegen des durch die Regeneration bedingten erhöhten Stoffwechsels notwendig wären. Andere hingegen — und diese bilden die Mehrheit — meinen, daß die Vascularisation schädlich sei, da sie die Trübung der Scheibe verursacht.

Gemäß Sourdille trübt sich das Transplantat dann, wenn die Keratoblasten zugrunde gehen. Laut seiner Vorstellung sollen nämlich die lebenden Keratoblasten irgendeine — bislang unbekannte — Substanz produzieren, die die Vascularisation hemmt. Diese Hypothese ist durchaus nicht unwahrscheinlich, sie wird auch durch jene Beobachtung gestützt, daß manchmal in der den Discus umgebenden Vernarbungslinie ein kreisförmiges Gefäßnetz sichtbar ist, während die Scheibe selbst gefäßfrei und durchsichtig bleibt.

Die Frage, wie sich die Reihenfolge der Vascularisation und der Trübung gestaltet, konnte bisher nicht endgültig beantwortet werden. Die Erfahrung zeigt, daß die Scheibe manchmal infolge Gefäßbildung undurchsichtig wird, während in anderen Fällen zuerst die Eintrübung eintritt und erst nachher die Vascularisation.

Ich untersuchte dieses Problem am Krankengut unserer Klinik und fand, daß beide Fälle möglich sind. Wann und welcher Fall aber eintritt, ist scheinbar doch nicht dem Zufall überlassen. Die Beobachtung zeigt nämlich, daß in Fällen, in denen die Gefäße schon innerhalb 8—10 Tagen nach der Operation einwachsen, sich das Transplantat vollkommen und endgültig trübt. Auch die innerhalb des 10.—14. Tages eintretende Vascularisation macht die Scheibe ödematös und undurchsichtig, wobei aber in einzelnen Fällen auf eine energische Cortison-Therapie eine Aufklärung eintreten kann. Die größere Zahl dieser Scheiben trübt sich jedoch ein. Die nach dem 20. Tag auftretenden Gefäßbildungen verursachen, falls die Scheibe bis dahin klar war, nicht mehr in allen Fällen Trübung. In solchen Fällen ist manchmal auch eine Klärung des getrübten Transplantats zu beobachten. Es scheint demnach, daß die Schädlichkeit oder „Nützlichkeit" der Gefäße davon abhängig ist, zu welchem Zeitpunkt sie in das Transplantat hineinwachsen. Demnach ist eine frühe, vor dem 20. Tag auftretende Vascularisation stets schädlich, während eine spätere auch nützlich sein kann.

Diese Beobachtung kann wie folgt erklärt werden. In die Hornhaut können deshalb Homoiotransplantationen vorgenommen werden, weil sie ein bradytrophes Gewebe ist. Zufolge des langsamen Stoffwechsels kommt die allergische Wirkung des Fremdstoffes nur minimal zur Wirkung und löst keine energischen anaphylaktischen Abwehrreaktionen seitens des Organismus aus. Im Falle einer Vascularisation wird aber auch die Cornea zu einem eutrophen Gewebe mit regem Stoffwechsel, deren Homoiotransplantation bekanntlich nicht möglich ist. Die

Umgestaltung der vascularisierten Cornea zu einem eutrophen Gewebe wird auch durch die Untersuchungen von Morpurgo und Ferrata bestätigt. Die Zellatmung mit dem Warburgschen Gerät untersuchend fanden sie, daß die Zellatmung des durchsichtigen Transplantats der der normalen Cornea gleicht, während die der getrübten, vascularisierten Scheiben gesteigert ist. In diesem Falle spielt sich also ein ähnlicher Vorgang ab wie bei der Transplantation von Haut von einem Menschen auf den anderen. Die Abwehrtätigkeit des Organismus greift die ihm fremde Substanz an, vernichtet sie und ersetzt sie dann mit eigenem Gewebe. Im Falle der Hornhaut ist dies gleichbedeutend mit Trübung. Die mit Homoiotransplantation überpflanzte intakte Cornea bleibt jedoch nicht für immer ein fremder, als Allergen zu betrachtender Stoff. Nach einer gewissen Zeit wird sie zum organischen Bestandteil des Rezipienten, sie benimmt sich geradeso wie die Wirtshornhaut, sie erkrankt z. B. gleichzeitig mit ihr an Rosacea. Wenn die Vascularisation zu diesem Zeitpunkt eintritt, trübt sich das Transplantat nicht mehr vollkommen, wie z. B. auch die Vascularisation eines Geschwürs nicht die Trübung der gesamten Cornea bedeutet, da keine Gewebsinkompatibilität besteht. In den Fällen, in denen das Transplantat bereits zu einem Gewebe des Wirtsorganismus geworden ist, kann die Vascularisation die Durchsichtigkeit der ödematös getrübten Scheibe sogar verbessern.

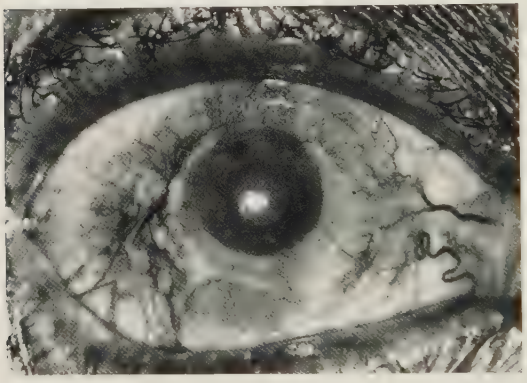


Abb. 1. Das 3 Monate nach der Operation in das Transplantat eingewachsene Gefäß verursachte keine Trübung der Scheibe

Obige Ausführungen werden durch Abb. 1 bestätigt. Drei Monate nach der gut gelungenen Keratoplastik drang ein Fremdkörper in das Auge und wurde erst nach 5 Tagen, als sich bereits eine Infiltration entwickelte, entfernt. In der Richtung des Infiltrats (2 Uhr) wuchs eine ziemlich starke Gefäßschlinge in die Scheibe, ohne jedoch dieselbe zu trüben. In diesem Falle hat sich das Transplantat bereits vollständig in den Wirtsorganismus eingebaut und benahm sich daher nicht mehr wie fremdes Gewebe.

Über den zeitlichen Ablauf dieses Prozesses geben die Versuche von Dohlman Aufschluß. Nachdem er einem Kaninchen einige Tage hindurch radioaktiven Schwefel (S^{35}) enthaltendes Natriumsulfat gegeben hatte, enucleirte er ein Auge des Tieres. Von dieser Hornhaut übertrug er dann einen Teil auf ein unbehandeltes Kaninchen und maß die Zeit, in der die Radioaktivität aus dem Transplantat und dem intakten Auge des Donor-Kaninchens verschwand. Der Vergleich ergab, daß

die Aktivität der transplantierten Scheibe rasch abnahm und binnen 2 Wochen nur $^1/_3$ des Wertes vom Kontrolltier (dem Donor) betrug. Dies bedeutet soviel, daß der intrafibrilläre Rundbestand (Sulfomucopolysaccharide) rasch verschwindet und durch den Rezipienten ersetzt wird. Ganz ähnliche Resultate erhielt er auch dann, wenn er die Hornhautzellen mit radioaktivem Phosphor (P^{32}) markierte.

Dohlmans Versuche scheinen unsere klinischen Beobachtungen zu bestätigen, daß nämlich das Transplantat nach 4—5 Wochen nicht mehr als Allergen auftreten kann, da es in der Zwischenzeit vom Wirtsorganismus durch wirtseigene Zellen ersetzt wurde.

Hiervon ausgehend gelangten wir zur Folgerung, daß die Vascularisation als unerwünschte Komplikation auf zwei Wegen bekämpfbar ist: 1. indem man die Antigenität des transplantierenden Gewebes — als den auslösenden Faktor der Vascularisation — irgendwie zu ermäßigen sucht oder 2. man bestrebt ist, jene Tätigkeit des Wirtsorganismus zu hemmen, die darauf gerichtet ist, das ihm fremde Gewebe zu vernichten oder zu eliminieren.

Die Konservierung ermäßigt die antigene Natur der Cornea. Dies wird durch die Versuche von Filatow, Barraquer, Paufique, Sourdille und Offret wie auch von Toxiri und Carta bewiesen. Den entscheidenden Beweis aber liefern die Experimente von Payrau, dem es sogar gelang, mit „Siliko-Desikkation" konservierte tierische Cornea — vorläufig lamellär — auf den Menschen zu übertragen.

Als weitere Möglichkeit zur Erhaltung der Durchsichtigkeit des Transplantats bietet sich die Ermäßigung oder Verhinderung der hyperergischen Reaktion des Wirtsorganismus.

Walser wurde z.B. durch ähnliche Überlegungen bewogen, seinen Patienten nach erfolgter Transplantation Calcium und Antihistamine zu geben, während Kopp, Pachomova und Mocalowa ACTH dosierten.

Im Verlauf der letzten 10 Jahre wurden an unserer Klinik mehr als 400 Keratoplastiken ausgeführt, wobei die Erfahrungen lehrten, daß die Hornhauttransplantation — wie klein auch die 5—6 oder 7 mm große Scheibe auch scheinen möge — nicht nur ein Eingriff in das Auge, sondern gleichzeitig einen solchen in den gesamten Wirtsorganismus bedeutet. Die entstehende allergische Reaktion ist nämlich nicht nur auf die Abwehrtätigkeit des Auges, sondern auch des gesamten Organismus zurückzuführen. Die Abwehr der konsekutiven Vascularisation und Trübung kann demnach nur dann erfolgreich sein, wenn der Patient — und nicht nur das Auge — behandelt wird. Natürlich ist die nach der Keratoplastik allgemein übliche lokale Cortison-Therapie richtig und oft erfolgreich, trotzdem treten in zahlreichen Transplantaten Vascularisationen mit Trübung auf. Die Ursache dürfte meiner Meinung nach darin liegen, daß jene allergische Reaktion, an der sich der gesamte Organismus beteiligt, nicht durch eine, nur über das Auge erfolgende

Lokaltherapie beeinflußt werden kann. Besonders dann nicht, wenn die Wirtscornea — davon abhängig, ob der Fall zur 2., 3. oder 4. Prognosegruppe gehört — bereits verschieden stark vaskularisiert ist.

Auf Grund solcher Überlegungen entschlossen wir uns, unseren Patienten — neben der Lokaltherapie — Cortison auch noch peroral zu geben, in der Hoffnung, dadurch die allergische Reaktion und die Vascularisation hemmen zu können.

Nur war diese Therapie infolge der bekannten Hemmwirkung der Cortisonpräparate auf die Wundheilung — die übrigens von Newell und Dixon auch experimentell nachgewiesen wurde — nicht unbedenklich. Es könnte dabei vorkommen, daß das Transplantatum nicht einheilt, wie dies sich z.B. in einem Fall von Paton ereignete. Demgegenüber könnten wir uns auch an die Resultate von Fink und Baras halten, laut deren das Cortison die Einheilung der Scheiben nicht verhindert.

Anfangs verabreichten wir den Patienten am 10. Tage nach der Operation beginnend eine Woche hindurch täglich 10, später 15 mg Prednisolon peroral. Dabei konnten wir in der Heilung keine Störungen beobachten. Wenn aber die Wirtshornhaut schon vorher stark mit Gefäßen durchsetzt war, wuchsen die Gefäße früher oder später doch in das Transplantat, und es trübte doch ein, obgleich die Lokaltherapie fortgesetzt wurde. Allmählich konnten wir auf Grund der Erfahrungen die gegenwärtige Therapie entwickeln, dessen Ergebnisse wir nachfolgend mitteilen.

Die zur ersten Prognosegruppe gehörenden Fälle beanspruchen keine allgemeine Behandlung. Das Transplantat vascularisiert sich nicht und trübt nur infolge eines technischen Fehlers ein.

In Fällen, die zur 2., 3. oder 4. Prognosegruppe gehören, verfahren wir — in Abhängigkeit von der Vascularisation der Wirtshornhaut — wie folgt:

Wir beginnen die Therapie am 7.—10. Tag nach der Operation mit täglich 30 mg Prednisolon (natürlich nach vorangegangener Untersuchung, ob keine Kontraindikation besteht). Diese Dosis geben wir 2 Tage lang, setzen dann 2 Tage lang mit 25 mg fort, dann 4 Tage lang mit 20 und weitere 4 Tage lang mit 15 mg. In den folgenden 8 Tagen erhält der Patient täglich 10 mg und schließlich weitere 10 Tage lang 5 mg. Mit Oradexon (Organon) wird die Therapie ähnlich durchgeführt, nur ist die Anfangsdosis 6 mg.

Vom 7. Tag ab erhält der Patient täglich fünfmal Adreson-Einträufelung.

Diese Therapie wurde bisher in 20 Fällen ausgeführt. Wir konnten dabei weder eine Verzögerung in der Wunheilung noch irgendwelche sonstigen schädlichen Nebenwirkungen wahrnehmen. Die Ergebnisse waren überraschend gut.

Abb. 2 stellt das linke Auge von P. M., einer 28-jährigen Patientin dar, die mit Keratitis parenchymatosa e lue connatale in die Klinik aufgenommen wurde. Auf dem Bilde ist die vollkommen getrübte, mit oberflächlichen und hauptsächlich tiefen Gefäßen durchflochtene Cornea gut sichtbar. Im oberen Teil ist die auf die Krankheit charakteristische, epaulettenartige Vascularisation gut sichtbar. Nach entsprechender spezifischer Behandlung und mit einigen subconjunctivalen Cortisoninjektionen heilte die Hornhaut mit einem gefäßreichen Leukom. Nach einem halben Jahr meldete sich die Patientin zur Operation. Den Zustand des Auges unmittelbar vor dem Eingriff veranschaulicht Abb. 3. Zufolge der zahlreichen oberflächlichen und tiefen Gefäße ist dieser in die 3. Prognosegruppe zu reihen. Die durchdringende Keratoplastik wurde mit einem 7 mm Trepan ausgeführt. Die Prednisolon-Therapie begannen wir am 7. Tage. Das Transplantat heilte — obwohl die umgebende Wirtshornhaut auch weiterhin gefäßreich blieb — vollkommen durchsichtig ein, wobei sich der Visus von Handbewegung auf 1,0 verbesserte (Abb. 4). Der Zustand der Patientin ist seit 8 Monaten unverändert.

Patient M. Sz. hatte äußerst gefäßreiche Hornhäute. Wegen Fistula corneae wurde vor Jahren Kauterisation, später totale Hornhautdeckung nach KETTESY vorgenommen

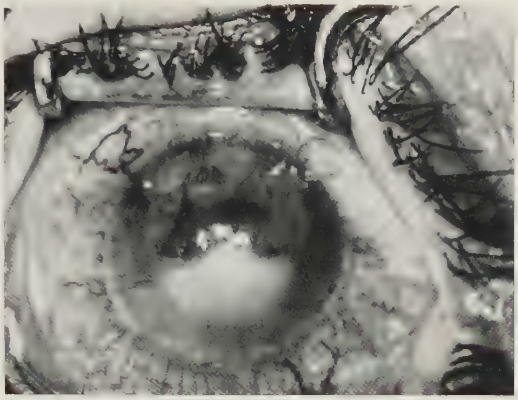


Abb. 2. Keratitis parenchymatosa. Die epaulettenartige Vascularisation sowie zahlreiche oberflächliche und tiefe Gefäße sind sichtbar

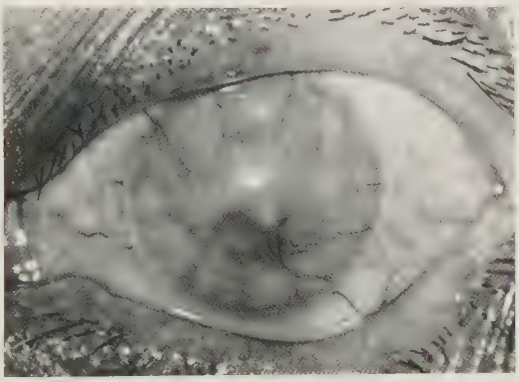


Abb. 3. Das Auge des gleichen Patienten nach spezifischer und Cortison-Therapie unmittelbar vor der Keratoplastik

Abb. 4. Das Auge des gleichen Patienten nach der Keratoplastik und der peroralen Prednisolon-Therapie. Volle Sehschärfe

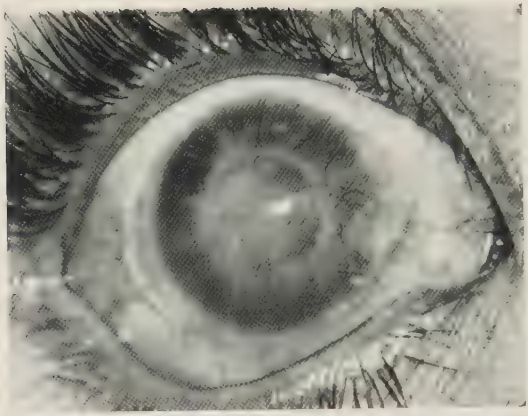


Abb. 5. Ekzematöser Pannus nach erfolgloser Keratoplastik

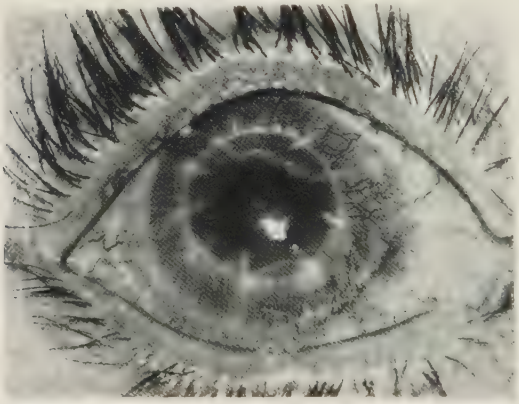


Abb. 6. Dasselbe Auge 8 Tage nach der Retransplantation. Die gefäßreiche Wirtscornea, die noch etwas getrübte Scheibe und die fest haltenden Biosuturen sind gut sichtbar

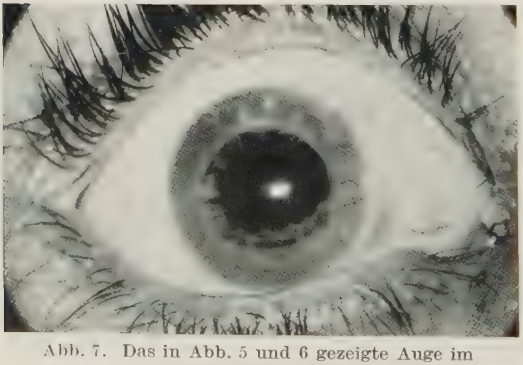


Abb. 7. Das in Abb. 5 und 6 gezeigte Auge im endgültigen Zustand

(3. Prognosegruppe). Nach Transplantation einer 7 mm-Scheibe und Prednisolon-Therapie ist das Transplantat vollkommen klar geworden, Visus 0,6. Beobachtungszeit 2 Jahre. Im rechten Auge des Patienten befand sich gleichfalls eine Fistel, die nach einem halben Jahre auf gleiche Weise entfernt wurde. Die Sehschärfe beträgt hier 0,7. Besonders gut kann auf dem Auge des Patienten beobachtet werden, daß sich die Gefäße der Wirtshornhaut an der Grenze des Transplantates abbiegen und in der Narbenlinie einen Gefäßring bilden, in die Scheibe jedoch nicht eindringen. Mit der Spaltlampe kann dies in fast allen ähnlichen Fällen beobachtet werden, die größeren Gefäße sogar mit freiem Auge.

Noch lehrreicher ist der Fall der 22jährigen Patientin I. Cs. Zufolge keratoconjunctivitis Ekzem verschlechterte sich das Sehen des rechten Auges auf Handbewegung, des linken Auges auf 0,1. Das rechte Auge wurde zu einer Zeit operiert, wo die Prednisolon-Therapie noch nicht eingeführt war. Der Fall gehörte in die 3. Prognosegruppe, und — wie zu erwarten war — das Transplantat vascularisierte und trübte sich ein. Nach einiger Zeit meldete sie sich erneut zur Operation. Den damaligen Zustand des rechten Auges veranschaulicht Abbildung 5. In der Corneamitte befindet sich ein 6 mm großes, getrübtes und gefäßdurchsetztes Transplantat.

Die Sehschärfe ist unverändert, Wahrnehmen von Handbewegung. Die Vascularisation ist etwas größer als vor dem Eingriff. Retransplantation mit 7 mm Trepan. Auf die durch die Operation gesetzte Irritation erweiterten sich und wurden sichtbar auch jene Gefäße, die früher nur mit der Spaltlampe gesehen werden konnten. Die am 8. Tage nach der Operation bereitete Abb. 6 zeigt diesen Zustand. Hier begannen wir mit der Prednisolon-Therapie, wodurch dann die Vascularisation und Trübung des Transplantates verhindert wurde. Abb. 7 zeigt das Endresultat: eine durchsichtige und gefäßfreie Scheibe. Visus: 0,7.

Außer diesen drei charakteristischen Fällen endeten weitere 13 in die zweite und dritte Prognosegruppe gehörenden Fälle mit außerordentlich guten Ergebnissen, und zwar nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell. Gemäß unseren bisherigen Erfahrungen dürfen wir ruhig behaupten, daß diese ohne die Prednisolon-Therapie, also mit nur lokaler Cortison-Behandlung, zu 60—70% trüb geworden wären. Insgesamt vascularisierte sich nur das Transplantat von vier Patienten, von denen einer in die 3. und drei in die 4. Prognosegruppe gehörten.

Diskussion

Auch bisher kam es ausnahmsweise vor, daß die Operation in einzelnen ungünstigen, zur 3. Prognosegruppe gehörigen Patienten günstig verlief. Dennoch können die beschriebenen 20 Fälle nicht als zufällig betrachtet werden.

Präoperativ wurden acht Patienten in die 2., neun in die 3. und drei in die 4. Prognosegruppe gereiht. Wie erwähnt, trüben insgesamt nur die Transplantate von vier Patienten ein, von denen einer zur 3. Gruppe gehörte und drei als aussichtslose Fälle zu betrachten waren. Obwohl an Hand der bisherigen, verhältnismäßig wenigen Erfahrungen noch keine weitgehenden und endgültigen Folgerungen gezogen werden können, scheint es doch, daß mit dem peroralen Prednisolon eine neue Möglichkeit zur Verbesserung der Keratoplastikresultate gegeben ist. Bei acht Patienten mit zweifelhafter, bei weiteren acht mit ungünstiger Prognose gelang der Eingriff so, als ob alle der 1. Gruppe gehörten. Dies bedeutet soviel, daß eine der wesentlichen Komplikationen, nämlich die Vascularisation und Eintrübung des Transplantates, in vielen Fällen verhinderbar ist, wobei die Operationsergebnisse auch in jenen Fällen bedeutend verbessert werden können, in denen selbst mit der besten Operationstechnik bisher selten Resultate erzielt werden konnten.

Die Ergebnisse können so erklärt werden, daß in den Fällen, in denen die Wirtscornea stark mit Gefäßen durchsetzt ist, auch das Transplantat vascularisiert wird, da die lokale Cortison-Behandlung weder die allgemeine Reaktion des allergisierten Organismus verhindern noch die lokale Gefäßproliferation ausreichend hemmen kann. Aller Wahrscheinlichkeit nach bilden diese zwei Faktoren die Ursache zur Vernichtung der Resultate der technisch gut gelungenen Operationen. Das perorale

Prednisolon kann beide Faktoren ausschalten. Bekanntlich hemmen die Glykocorticoide u. a. die Bildung von Antikörpern und die Zellenmitose, somit also auch die Gefäßproliferation. Zudem verfügen sie auch über eine antihistaminische Wirkung. Gerade wegen dieser Eigenschaften werden sie auch lokal verabreicht. Allein die lokale Behandlung — wie vorteilhaft sie auch sonst sein mag — genügt jedoch nicht. Diese Prozesse sind Reaktionen des gesamten Organismus, die auf die Wirkung des Transplantates als Allergen eintreten, deswegen muß der Wirtsorganismus und nicht das Transplantat behandelt werden. Auf die energische allgemeine Behandlung können sich dann im Organismus keine Antikörper bilden, wie auch die Proliferation der Gefäße nicht zustande kommen kann. Sie wird natürlich mit der lokalen Behandlung unterstützt.

Jetzt stellt sich die Frage: wie lange ? So lange, bis das Transplantat als Antigen wirkt und bis sich die Reaktion im Organismus nicht abgespielt hat. Mit anderen Worten: bis die transplantierte Scheibe nicht zum wirtseigenen Gewebe wurde. Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, daß sich das Transplantat — wenn es nach der Operation einen Monat gefäßfrei geblieben ist — sich später nur in seltenen Ausnahmefällen vascularisiert. Aus der bereits erwähnten Mitteilung von Dohlman ist aber zu entnehmen, daß sich das Transplantat bereits nach 2—3 Wochen umbaut und wirtseigen wird. Die Abwehrtätigkeit des Organismus muß unserer Meinung nach mit dem Prednisolon für diese Zeitspanne gehemmt werden, und wenn dies glückt, bleibt die Scheibe gefäßfrei. Deswegen geben wir Prednisolon in abnehmenden Dosen 30 Tage lang, und, da wir die Therapie am 7.—10. Tage nach der Operation beginnen, hören wir mit ihr eigentlich am 40. postoperativen Tage auf, also zu einem Zeitpunkt, zu dem sich das Transplantat wahrscheinlich bereits in den Organismus eingebaut hat oder sich zumindest nicht mehr als Allergen benimmt. Unmittelbare Beweise hierzu sind auch die Erfahrungen bei der Autokeratoplastik. Wie gefäßreich in solchen Fällen die rezeptive Cornea auch sei, das Autotransplantat trübt sich auch ohne Cortison-Behandlung niemals, wie auch die Gefäße nicht in die Scheibe hineinwachsen, da das Transplantat von vornherein ein wirtseigenes Gewebe ist. Abb. 8 zeigt das linke Auge eines 88jährigen Patienten. Am rechten Auge ist die Hornhaut intakt, aber zufolge einer Atrophia nervi optici ist keine Lichtempfindung vorhanden. Links ist ein durch Kalkverletzung verursachtes vascularisiertes Leukom. Visus: Handbewegung. Nach der Autokeratoplastik blieb das Transplantat auch ohne Prednisolon und Cortison-Behandlung durchsichtig. Die fehlende rechte Hornhaut ersetzten wir nach Payrau mit einer siliko-desikkierten Kalbshornhaut, die vollkommen eintrübte (Abb. 9 und 10).

Anschließend wirft sich die Frage auf, warum es mit einer ähnlichen allgemeinen Cortison-Therapie nicht gelingt, die Haut von einem Men-

schen auf den anderen erfolgreich zu überpflanzen? Deshalb nicht, weil die Haut ein eutrophes Gewebe darstellt: Wenn keine Gefäße in sie hineinwachsen, kann sie auch nicht am Leben bleiben.

Falls unsere Annahmen richtig sind — was die bisherigen Resultate zu bekräftigen scheinen — können noch weitere Folgerungen davon gezogen werden, und zwar, daß mit einer noch energischeren und noch längeren Prednisolon-Therapie auch die durchdringende Heterotransplantation gelingen würde. Unsere diesbezüglichen Untersuchungen sind im Gange, wir beabsichtigen über die Ergebnisse bald zu berichten.

Die Frage, ob größere Dosen von Prednisolon in der Wundheilung keine Störungen verursachen, kann nach unseren bisherigen Erfahrungen ruhig verneinend beantwortet werden. Denn wenn auch die Wundheilung bis zu einem gewissen Grade gehemmt wird, entspringen diesem Umstande — wie wir es später noch sehen werden — eher Vorteile. Die Prednisolon-

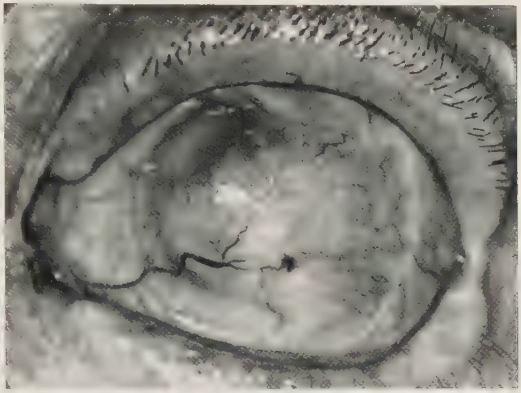


Abb. 8. Das linke Auge desselben Patienten. Durch Kalkverletzung verursachtes, vascularisiertes Leukom. Visus: Hbw

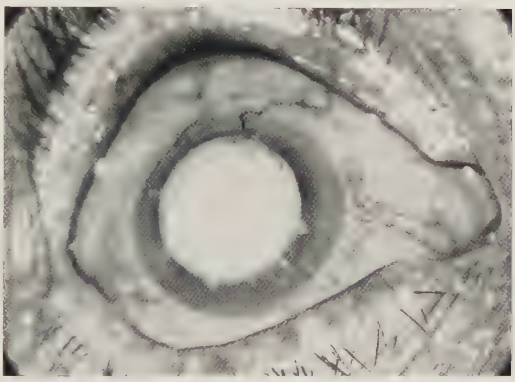


Abb. 9. Eine mit Silikо-Desikkation nach PAYRAU konservierte, getrübte Kalbs-Cornea (durchdringende Operation), mit der die fehlende rechtseitige Hornhaut ersetzt wurde

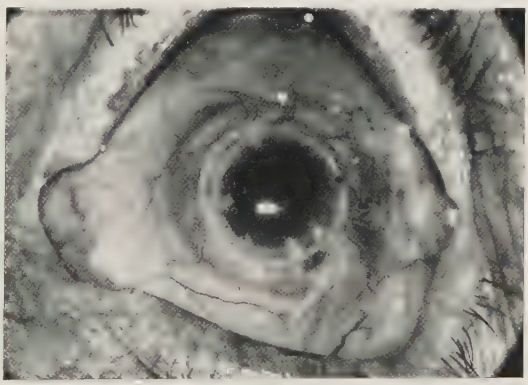


Abb. 10. Das linke Auge des Patienten nach der Autokeratoplastik. Das Transplantat bleibt in einer stark vascularisierten Umgebung auch ohne Cortison-Behandlung vollkommen durchsichtig

oder Oradexon-Therapie darf aber nur dann durchgeführt werden, wenn die Scheibe mit aus Rattenschwanzsehne hergestellten Biosuturen eingenäht wird. Dies ist eine wesentliche, beinahe unerläßliche Forderung, die damit begründet wird, daß die Sehne selbst ein bradytrophes Gewebe ist und sich in der Hornhaut fast als ein Transplantat benimmt. In ihrer Umgebung ruft sie keinerlei Reaktionen hervor und kann nach 2—3 Wochen aus der Cornea gar nicht mehr entfernt werden. Alle sonstigen Nähte können — wenn sie an ihrem Ende angezogen werden — um so leichter aus der Hornhaut entfernt werden, je länger sie darin waren, zumal genügend Zeit vorhanden war, damit die Naht als Fremdkörper kleinere oder größere Entzündungsreaktionen verursacht, die dann die Gewebe erweichen. Die an der Epitheloberfläche befindlichen Knoten werden durch die Tränenflüssigkeit aufgeweicht, zerfasert und mittels Lidschläge entfernt. Die Stichstellen reepithelisieren sich sowohl auf dem Rezipienten als auch auf der Scheibe ziemlich rasch. Die intracorneal plazierte Naht ist jedoch oft noch nach Monaten sichtbar (Abb. 4). Diese sind jene Nahtstückchen, die das Transplantat selbst sicher auch dann halten, wenn das Prednisolon die Heilung verzögern würde.

Es wurde bereits erwähnt, daß die Hemmung der Wundheilung auch vorteilhaft sein kann. Die günstigen Visusresultate und die Seltenheit der Astigmie kann nur so erklärt werden, daß ohne Verwendung von Prednisolon, also bei unverzögerter Wundheilung, das Transplantat ungefähr so einheilt, wie das Einnähen gelingt. Wenn aber die Wundheilung mehr oder minder gehemmt ist, stellen der intraoculare Druck, der Druck der Augenlider und der Lidschlag, als formative Faktoren, das Transplantat in das Niveau des Rezipienten ein. Hierzu besteht um so mehr die Möglichkeit, da die Biosutur als elastisches Nahtmaterial diese minimale Bewegung gestattet. Solche Beobachtungen und Vergleichungen konnten wir schon bei den mit Perlon bzw. Biosutur genähten Starschnitten machen.

Zum Abschluß noch eine gleichfalls erwähnenswerte Wahrnehmung. In der Debrecener Augenklinik konnten wir weder nach Keratoplastiken noch in sonstigen Fällen jemals die in der letzen Zeit häufig beschriebenen Cortisonschäden beobachten. Dies führen wir darauf zurück, daß wir lokal nur das schwach wirksame Organon-Präparat „Adreson" verwenden, das die wesentliche allgemeine Therapie mit Prednisolon nur unterstützt, jedoch lokal niemals Schädigungen verursacht.

Zusammenfassung

Zur Verhinderung der Vascularisation des Transplantats nach Keratoplastik führt der Verfasser eine perorale Prednisolon-Therapie aus. Seiner Meinung nach muß die Bildung von Antikörpern im Organismus

und die Gefäßproliferation gehemmt werden, da diese die Gesamtheit des Organismus betreffenden Reaktionen allein mit der Lokalbehandlung des Auges nicht beseitigt werden können. Auf diese Weise heilten die Transplantate von acht in die 2. und weitere acht in die 3. Prognosegruppe gehörenden Fälle ohne Vascularisation und durchsichtig ein. Schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die Scheibe wird mit Knotennähten aus Biosutur eingenäht.

Literatur

Alberth, B.: Keratoplastik. Stuttgart: F. Enke 1961.

— Ein Fall von Autokeratoplastik. Ophthalmologica (Basel) **133**, 54 (1957).

— Beitrag zur Frage der Wechselwirkung zwischen Spender und Empfänger bei der Keratoplastik. Keratoplastik-Symposion. Halle a. d. Saale: C. Marhold 1957.

— A keratoplastica eredménye és a mütéti technika köti összefüggésröl. Szemészet **96**, 54 (1959).

Barraquer, M. J. I.: Kératoplastics-resultats personelles. Bull. Soc. franç. Ophtal. **68**, 415 (1955).

Bessiére, E., et J. Teuliéres: Note sur la vascularisation expérimentale de la cornée. Arch. Ophtal. (Paris) **11**, 286 (1951).

Cogan, D. G.: Vascularisation of the cornea; its experimental induction by small lesions and a new theory of its pathogenesis. Arch. Ophthal. (Chicago) **41**, 406 (1949).

Doggert, J. H.: Vascularisation of the cornea. Brit. J. Ophthal. **35**, 160 (1951).

Dohlman, C. H.: On the fate of the corneal graft. Acta ophthal. **35**, 286 (1957).

Dohlman, O. H.: On the metabolism of the corneal graft. Acta ophthal. (Kbh.) **35**, 303 (1957).

Filatov, V. P.: Optische Keratoplastik und Gewebetherapie. Berlin: Volk u. Gesundheit 1954.

Fink, A. I., and I. Baras: Effect of steroids on tensile stregth of corneal wounds. Amer. J. Ophthal. **42**, 759 (1956).

Günther, G.: Zur Indikation und über Komplikationen bei der Keratoplastik. Keratoplastik-Symposion. Halle a. d. Saale: C. Marhold 1957.

Hallermann, W.: Verschiedenes über Keratoplastik. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 252 (1959).

Kettesy, A.: Zur Frage der Operationstechnik, des Instrumentariums, des Nahtmaterials und des Transplantatschutzes sowie der Nachbehandlung der Keratoplastik. Keratoplastik-Symposion. Halle a. d. Saale: C. Marhold 1957.

Kopp, J. F.: Cortisone and ACTH in ophthalmological practice. Oftal. Ž. **13**, 131 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **76**, 233 (1959).

Morpurgo, F., e L. Ferrata: Ricerche sperimentali di cheratoplastica. G. ital. Oftal. **3**, 272 (1950).

Newell, F. W., and J. M. Dixon: Effect of subconjunctival cortisone upon the immediale union of experimental corneal graft. Amer. J. Ophthal. **34**, 977 (1952).

Offret, G., et P. Chauvet: Contribution a l'étude et au traitment de la vascularisation de la cornée. Arch. Ophtal. (Paris) **10**, 48, 344, 593 (1950).

Pachomova, A. I., u. V. V. Mocalova: Anwendung von Cortison und ACTH bei Keratoplastik. Oftal. Ž. **12**, 252 (1957). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **72**, 227 (1957).

Paton, R. T.: Keratoplasty. New York: Blakiston 1955.

Paufique, L., G. P. Sourdille et G. Offret: Les greffes de la cornée. Paris: Masson & Cie. 1948.

Payrau, P.: Resultats cliniques de kératoplasties pratiquées a l'aide de greffons lyophilisés homogénes et hétérogénes. Bull. Soc. Ophtal. Paris, 392 (1957).

Sourdille, G. P.: The complications of penetrating keratoplasty. Their prevention and treatment. Amer. J. Ophthal. **33**, Part II, 17 (1950).

Toxiri, A., e R. Carta: Potere anafilattico di estratti acquosi di sostanza propria di cornea e di estratto acquosi di cornea integra A + 3° C. Ann. Ottal. **78**, 639 (1952). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **60**, 67 (1953).

Walser, E.: Erfahrungen auf dem Gebiet der perforierenden Keratoplastik an Hand von 71 Hornhautüberpflanzungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 127 (1955).

Dr. B. Alberth, Universitäts-Augenklinik, Debrecen (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 163, 575—579 (1961)

Aus der Ophthalmologischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. A Kettesy)
und der Oto-Rhino-Laryngologischen Universitätsklinik
(Vorstand: Prof. Dr. I. Jakabfi) in Debrecen, Ungarn

Neue Beobachtungen über den Zusammenhang der Verringerung des Seh- und Hörvermögens an Patienten mit Degeneratio pigmentosa retinae

Von

B. Alberth und I. Lampé

Mit 2 Textabbildungen

Daß die Degeneratio pigmentosa retinae (D.p.r.) häufig mit Taubheit bzw. Taubstummheit vergesellschaftet ist, ist längst bekannt. Der Zusammenhang der beiden Krankheiten hat seit dem vorigen Jahrhundert, insbesonders seit Graefe (1858) viele Forscher beschäftigt. Der eine von uns (Alberth) hat 1958 über mehrjährige Beobachtungen am Krankengut der Universitäts-Augenklinik zu Debrecen berichtet; auch in der Zwischenzeit ist dieses Problem literarisch mehrfach behandelt worden (Hallgren, Zanotti, Perrin, Nemeč, Devečkova, Neuberger). Von diesen Autoren werden genau so nur die Ergebnisse einer einmaligen Untersuchung beschrieben, wie in den in unserer einschlägigen Erstpuplikation aufgezählten Arbeiten. Wir haben uns im Gegensatz hierzu zum Ziele gesetzt, dieselben Patienten nach mehreren Jahren neuerlich zu untersuchen und hierbei die Frage zu prüfen, ob parallel mit der Verschlechterung des Gesichtsfeldes und des Visus auch eine Gehörverschlechterung erfolgt, wie dies von einzelnen älteren Autoren supponiert wurde.

Von den im Jahre 1953 untersuchten Kranken konnten wir eine neuerliche Untersuchung nur bei 10 Patienten vornehmen. Wir haben daher aus dem gegenwärtigen Krankengut der Klinik je acht jugendliche und ältere Patienten untersucht, um die Frage zu klären, ob der Untergang der nervalen Elemente im Auge und im Ohr parallel mit dem Lebensalter vor sich geht.

Die Untersuchungen wurden mit einem Audiometer — Marke Pedersen — bei 125—8000 Frequenz, in den Oktaven des C-Tones vermittels Luft- und Knochenleitung ausgeführt. Vor der Aufnahme der normalen Schwellenkurve wurde eine gründliche otologische Untersuchung vorgenommen. Unbeachtet bleiben Patienten mit supponierten Lärmschäden (lärmreicher Arbeitsplatz seit mehreren Jahren) sowie Erkrankungen des Mittelohres (narbiges Trommelfell, Trommelfellperforation bzw. -destruktion, chronische Otitis, usw.). Beachtung wurde auch anderen mit Schwerhörigkeit einhergehenden Krankheiten geschenkt (Hypertonie, hochgradige Arteriosklerose, alte Schädeltraumen, usw.).

Von den untersuchten 26 Patienten haben 6 über Schwerhörigkeit leichteren bis schwereren Grades, 8 über Kopf- bzw. Ohrensausen geklagt. Die Stimmgabeluntersuchungen nach Rinne, Weber und Schwabach waren in der Mehrzahl der Fälle o. B., zwei Patienten haben den Weber unsicher lateralisiert; in sieben Fällen war der Schwabach geringgradig verkürzt. Die Stimmgabel C_4 wurde von 15 Patienten verkürzt gehört. Die Untersuchung etlicher Patienten war infolge der geringen Kooperationsfähigkeit schwierig. Dies gilt insbesonders in bezug auf die Untersuchung der *Regression,* welche bei acht Patienten nicht mit Sicherheit durchgeführt werden konnte.

Bei allen 26 untersuchten Probanden haben wir eine mehr-minder ausgeprägte Schwerhörigkeit nervaler Genese festgestellt; das Ausmaß derselben war variabel. Von den in den einzelnen Frequenzen gefundenen Gehörverringerungswerten

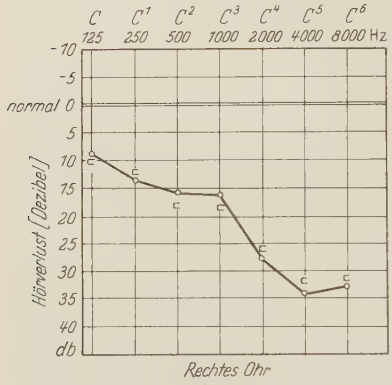


Abb. 1

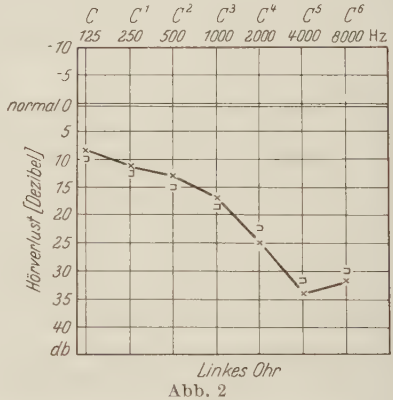


Abb. 2

Abb. 1 u. 2. Audiometrische Durchschnittskurve unserer D.p.r.-Kranken

Durchschnitte berechnend, haben wir die geringste Abnahme des Hörvermögens als 5, die größte als 59 dB gefunden, unter Abzug der altersbedingten Gehörverschlechterung. Im Durchschnitt betrug die Gehörabhame von 26 Patienten am rechten Ohr 21, am linken Ohr 20 dB.

Über die individuellen Durchschnittsabweichungen hinausgehend zeigt sich die Abnahme des Hörvermögens durch die durchschnittliche dB-Erhöhung je Frequenz der 6 Patienten besonders eindrucksvoll (Abb. 1 und 2).

Wie aus den Abbildungen ersichtlich, ist die Abnahme des Hörvermögens bei der 125 und 250 Frequenz nur minimal (8—9 bzw. 11—13 dB); bei der 4000 bzw. 8000 Frequenz beträgt sie indessen 34 bzw. 32 dB. Entsprechend der nervös bedingten Schwerhörigkeit weist die Kurve gegen höhere Frequenzbereiche eine sinkende Tendenz auf; der Tiefpunkt wird bei C_5 erreicht.

Wir haben versucht, zwischen dem Gehörverlust und Abnahme der Sehschärfe Parallele zu ziehen. Ähnlich wie bei unseren einschlägigen Erstuntersuchungen, gelang es uns auch diesmal nicht, einen Zusammenhang aufzudecken. Dis gilt auch in bezug auf das gegenseitige Verhältnis vom Gesichtsfeld und Gehör, obwohl wir bei unseren Erstuntersuchungen zwischen den beiden einen gewissen Zusammenhang vermuten durften.

Ebensowenig konnten wir die Frage beantworten, ob die Einengung des Gesichtsfeldes bzw. Abnahme der Sehschärfe am rechten Auge mit

einer Gehörverminderung des gleich- oder gegenseitigen Ohres verknüpft ist. Die aus der Literatur bekannten zwei Fälle, welche die Frage der Lateralisation entschieden haben scheinen, dürften Folgen einer zufälligen Koinzidenz und keines gesetzmäßigen Zusammenhanges sein.

Unser Hauptanliegen war die Klärung der Frage, wieweit im Laufe der Jahre der Verlust der Nervenelemente im Auge und Ohr parallel vor sich geht. Zur Klärung des Problems wurden je acht jugendliche bzw. ältere Patienten untersucht. Die Gehörabnahme beträgt 20 bzw. 26 dB, das durchschnittliche Alter 20 bzw. 55 Jahre. Der Unterschied in der Abnahme des Gehörs beträgt zwischen den beiden Gruppen nur 6 dB, was mit Rücksicht auf einen durchschnittlichen Altersunterschied von 35 Jahren als minimal anzusprechen ist (Tabelle).

Tabelle

Jüngere				Ältere			
Auge		Ohr		Auge		Ohr	
R	L	R	L	R	L	R	L
0,5	0,4	10	11	0,15	0,04	19	22
0,1	0,1	55	54	0,04	0,15	8	7
0,5	0,3	13	11	Kein Lichtschein		30	30
0,5	0,3	24	10	Kein Lichtschein		37	38
0,15	0,2	23	15	Handbewegung		57	59
0,3	0,3	23	19	Handbewegung		10	11
0,15	0,1	8	13	Handbewegung		25	26
0,8	0,8	13	13	Kein Lichtschein	0,5	20	12

Mehr ist diesbezüglich auf Grund der Audiogramme jener zehn Patienten auszusagen, die auch vor 8 Jahren untersucht wurden. Bei keinem Patienten ist eine weitere Gehörverschlechterung eingetreten, die jetzigen Audiogramme stimmen mit den vor 8 Jahren aufgenommenen überein, obwohl Sehschärfe und Gesichtsfeld sich — einen Patienten ausgenommen — bei allen bedeutend verschlechtert haben, in zwei Fällen bis zur Wahrnehmung von Handbewegungen.

Uns ist aus der Literatur keine Angabe über Untersuchungen derselben Kranken nach dem Verlauf einiger Jahre bekannt; auf Grund der Erfahrungen mit unserem Krankengut müssen wir aber der in der Literatur vertretenen Annahme widersprechen, daß Visus und Gehör sich bei D.p.r. parallel und progressiv verschlechtern. Ein Zusammenhang besteht wohl, doch *progrediieren die beiden Krankheitsprozesse nicht parallel;* es scheint, daß die Gehörverminderung ein mit der D.p.r. zusammenhängender Zustand ist; die Sehverschlechterung hinwiederum ist ein wohlbekannter Prozeß. Die Ursache der beiden Phänomene

dürfte mit der daweilen ungeklärten Genese der D.p.r. zusammenhängen und bildet den Gegenstand weiterer Forschung.

Wie erwähnt, haben wir anläßlich unserer Untersuchungen ein besonderes Gewicht auf die Prüfung der Regression gelegt; bei 8 von 26 Patienten konnten die Regressionsmessungen nicht mit verwertbarer Genauigkeit durchgeführt werden. Unter den verbleibenden 16 Kranken haben wir bei 8 beidseitig eine geringgradige Verringerung der Hörschwelle gefunden, allerdings nur bei höheren Frequenzen. In drei Fällen haben wir eine einseitige Regression beobachtet. In allen diesen Fällen war die Erhöhung der Hörschwelle ebenfalls ausgeprägt; sie beträgt bei höheren Frequenzen zumindest 50—70 dB oder auch mehr. Wir konnten also an unseren Patienten mit der Untersuchung der Regression nicht klären, ob die Hörverminderung unserer D.p.r.-Patienten labyrintären oder retrolabyrinthären Ursprunges ist.

Zusammenfassung

Unsere Ergebnisse in ihrer Gesamtheit überblickend stellen wir fest, daß wir bei allen 26 Untersuchten eine nervöse Schwerhörigkeit verschiedenen Grades gefunden haben, welche bei höheren Frequenzen stärker ausgeprägt war. Wir könnten weder zwischen Sehschärfe und Schwerhörigkeit, noch zwischen Gesichtsfeldeinengung und der Letzterwähnten einen Zusammenhang finden. Unentschieden blieb auch die Frage der Lateralisierung. Nach unseren Befunden progrediiert die Schwerhörigkeit mit zunehmendem Alter — im Gegensatz zur Abnahme der Sehschärfe — nicht; es scheint vielmehr, als ob die Hörverminderung ein mit der D.p.r. zusammenhängender *Zustand* wäre.

Die Frage blieb auch nach unseren Regressionsuntersuchungen offen, ob die Schwerhörigkeit bei D.p.r. labyrinthären oder retrolabyrinthären Ursprunges ist.

Literatur

Alberth, B., A. Bálint u. A. Kósa: Audiometrische Untersuchungen an Kranken mit Degeneratio pigmentosa retinae. Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 797 (1958).

Biró, I.: The present stat of the problem of retinitis pigmentosa. Brit. J. Ophthal. **32**, 411 (1948).

Devecková, D., and J. Vyrostek: Hearing anomalies in tapetoretinal degeneration. Čsl. Ofthal. **16**, 12 (1960). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **80**, 137 (1960).

Graefe, A.: Exceptionelles Verhalten des Gesichtsfeldes bei Pigmententartung der Netzhaut. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **4**(II), 250 (1858).

Hallgren, B.: Retinitis pigmentosa in combination with congenital deafness and vestibulocerebellar ataxia; with psychiatric abnormality in some cases. A clinical and genetic study. Acta genet. (Basel) **8**, 97 (1958).

— Retinitis pigmentosa combined with congenital deafness; with vestibulocerebellar ataxia and mental abnormality in a proportion of cases. A clinical and genetico-statistical study. Acta psychiat. scand. **34**, Suppl. **138**, 1—101 (1959).

Nemeč, J., and L. Cerny: Audiometric and vestibular examination in pigmentary degeneration of the retina. Čsl. Ofthal. **16**, 16 (1960). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **80**, 137 (1960).

Neuberger, F.: Über die biologische Bedeutung der Innenohrschwerhörigkeit bei Retinitis pigmentosa. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **167**, 655 (1955).

Perrin, Cl.: Corrélation audiometric et électro-encephalographiques au cour des dégénérescences tapéto-retiniennes. A propos de 22 observations. Les abiotrophies oto-neuro-rétiniennes. Rev. Laryng. (Bordeaux) **79**, 703, 1274 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **77**, 267 (1959).

Literatur bis 1958 s. in der oben zitierten Mitteilung von B. Alberth u. Mitarb., Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 797 (1958).

Dr. B. Alberth, Universitäts-Augenklinik, Debrecen (Ungarn)

Berichtigung

zur Arbeit Laue, H., „Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht", erschienen in Band 163, Heft 4, S. 337—347 (1961).

Auf S. 342 in der 17. Zeile von unten muß es „Lichtintensität" (statt „Luftintensität") heißen.

Autorenverzeichnis des 163. Bandes

Adams, A. E., Neurophysiologische Grundlagen der optokinetischen Reaktion. S. 348

Alberth, B., Über die Anzeige der kosmetischen Keratoplastik im Lichte der Hornhautfärbung nach Valenta. S. 481

— Verhinderung einer Vascularisation der transplantierten Hornhaut mittels peroral verabreichten Prednisolons. S. 562

—, und I. Lampé, Neue Beobachtungen über den Zusammenhang der Verringerung des Seh- und Hörvermögens an Patienten mit Degeneratio pigmentosa retinae. S. 575

Apponi, G. s. Schultze, B., und A. Nover. S. 130

Barbu, G. s. Vancea, P., P. P. Vancea und P. Cernea. S. 358

Blatt, N., Biochemische und klinisch experimentelle Versuche zur Frage der intraocularen Eisensplittertoleranz. S. 501

Blatz, G., Die Beziehungen zwischen Tränensekretion und chronischem Rheumatismus. S. 389

Böck, J., und F. Feyrter, Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. I. Mitteilung. Das Cylindrom. S. 25

— — Über die benignen epithelialen Geschwülste der menschlichen Orbita. II. Mitteilung. Der benigne vulgäre sog. Mischtumor. S. 63

Boros, B., und I. Takáts, Pharmakologische Wechselwirkungen am isolierten Irismuskelpräparat. S. 382

Busse Grawitz, P., Die Entstehung kollagener Fasern aus leukocytären Entzündungszellen. S. 232

— Der Entzündungsfaktor („Abbaufaktor") ist über 2400mal kleiner als Leukocyten! S. 376

Cernea, P. s. Vancea, P., G. Barbu und P. P. Vancea. S. 358

Clara, M., Untersuchungen über das Grundhäutchen der Netzhautcapillaren. S. 448

Comberg, D., und A. Pilz, Augeninnendruck und Rigiditätsverhalten bei experimenteller Venendruckerhöhung. S. 189

— s. Pilz, A. S. 203

Dardenne, U., und G. Kirsten, Das Gleichgewicht der oxydierten und reduzierten Co-Dehydrase I in den einzelnen Teilen junger und alter Rinderlinsen. S. 403

—, und Ch. Mittermayer, Der Quotient $\frac{DPN}{DPN - H}$ (frei) in verschiedenen Gewebsteilen und einzelnen Zellfraktionen junger und alter Rinderlinsen. S. 409

David, H. s. Lukoff. S. 240

Denden, A., Über eine Zwischenform von Achromaten und Monochromaten, bestimmt durch das ERG. S. 555

Echte, K. s. Papst, W. S. 328

Feyrter, F. s. Böck, J. S. 25, 63

Fischer, F., Ungewöhnliche Remissionen bei Retinitis diabetica proliferans. S. 397

Frey, R. G., Chromosomale Anomalien und die Vererbung angeborener Farbensinnstörungen. S. 117

Grützner, P., Typische erworbene Farbensinnstörungen bei heredodegenerativen Maculaleiden. S. 99

Hähnel, R., Untersuchungen zur chemischen Struktur von α-Kristallin. S. 283

Hockwin, O. s. Paulus, W. S. 314

— s. Paulus, W., und O. Kleifeld. S. 309, 324

Hruby, K., Karl Lindner 1883—1961. S. 489

Jonkers, G. H., Glaslinien der Bowmanschen Membran. S. 444

Kahán, A., und M. Nagy, Stäbchen- und Zapfenwirkung von Fischhypophysen-Implantationen bei Retinitis pigmentosa und Maculadegenerationen. S. 547
Kalapos, S. s. Valu, L. S. 226
Kirsten, G. s. Dardenne, U. S. 403
Kleifeld, O. s. Paulus, W., und O. Hockwin. S. 309, 324
Kommerell, G. s. Mackensen, G., und D. Silbereisen. S. 170
Krokowski, E. s. Tiburtius, H. S. 527
Laer, P., van und G. Pilleri, Morphologische Untersuchung über die „Protuberantia scleralis". S. 1
Lampé, I. s. Alberth, B. S. 575
Laue, H., Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht. S. 337
— Berichtigung zur Arbeit „Die Latenzzeit (retino-occipital) beim Menschen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht. S. 579
Lehnert, W., und W. Thieme, Das Elektroretinogramm bei Stauungspapille. S. 303
Löhr, U. s. Mackensen, G., und G. K. von Noorden. S. 267
Lukoff, L., und H. David, Zur Frage der Strukturveränderungen lyophilisierten Glaskörpergewebes. S. 240
Mackensen, G., G. Kommerell und D. Silbereisen, Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nachnystagmus. II. Mitteilung. Individuelle Unterschiede des Nachnystagmus, die Abhängigkeit des optokinetischen Nachnystagmus von der Reizdauer. S. 170
— G. K. von Noorden und U. Löhr, Führungsbewegungen amblyopischer Augen. II. Mitteilung. Pathologische Befunde bei der Schielamblyopie. S. 267
— — A. Rommel und W. Vogels, Führungsbewegungen amblyopischer Augen. I. Mitteilung. Zur Physiologie der Führungsbewegungen. S. 244
Markiewitz, H. H., Zum stereoskopischen Glanz. S. 188
Mittermayer, Ch. s. Dardenne, U. S. 409
Molnár, L., Einige Bemerkungen zur „Actio praeventia antistrabismatica" von Karpowicz auf Grund unserer Refraktionsuntersuchungen an Frühgeborenen und Säuglingen. S. 518
Müller, W., Beitrag zur Messung der Corticalzeit. S. 464
Münich, W., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von α-Chymotrypsin auf den menschlichen Glaskörper. S. 88
Nagy, M. s. Kahán, A. S. 547
Noorden, G. K. von s. Mackensen, G., und U. Löhr. S. 267
— s. Mackensen, G., A. Rommel und W. Vogels. S. 244
Nover, A. s. Schultze, B., und G. Apponi S. 130
Palich-Szántó, O., Beiträge zur Symptomatologie, Ätiologie und Therapie der äußeren allergischen Augenerkrankungen. S. 159
Papapanos, G., F. Trichtel und R. Papapanu, Über den Penicillinspiegel im Kammerwasser und Glaskörper nach subconjunctivaler, retrobulbärer und iontophoretischer Zufuhr von Penicillin G und V. S. 493
— s. Trichtel, F., und R. Papapanu. S. 139
Papapanu, R. s. Papapanos, G., u. F. Trichtel. S. 493
— s. Trichtel, F., und G. Papapanos. S. 139
Papst, W., und K. Echte, Die Bedeutung des Blutgehaltes der Netz- und Aderhaut für die Lähmungszeit des Elektroretinogramms beim Kaninchen. S. 328
Paulus, W., Untersuchungen über den Aneuringehalt in Augenlinsen. S. 19
— Untersuchungen über den Gehalt von α-Ketoglutarsäure in Rinde und Kern verschieden alter Rinderlinsen. S. 320
—, und O. Hockwin, Die Altersabhängigkeit der Aldolase- und Malatdehydrogenaseaktivität in Meerschweinchenlinsen. Der Einfluß von Röntgenstrahlen auf die Aktivität der beiden Enzyme. S. 314
— — und O. Kleifeld, Enzymatische Bestimmung der „wahren Glucose" in Augenlinsen. Die Beeinflußbarkeit der Glucosekonzentration in Kälber- und Rinderlinsen. S. 309

Paulus, W., O. Hockwin, und O. Kleifeld, Der Gehalt der Rinder- und Kaninchenlinse an Brenztraubensäure und Milchsäure in Abhängigkeit vom Glucoseangebot in der Nährlösung und von einer Schädigung durch Röntgenstrahlen. S. 324

Pilleri, G. s. Laer, P. van. S. 1

Pilz, A., und D. Comberg, Kreislaufbedingte Augeninnendruckschwankungen. S. 203

— s. Comberg, D. S. 189

Rommel, A. s. Mackensen, G., G. K. von Noorden und W. Vogels. S. 244

Sachsenweger, R., Untersuchungen über die Lokalisation der stereoskopischen Wahrnehmungen im Großhirn. S. 215

Schmidt, J. G. H., Über den Neuraminsäuregehalt verschiedener Säugetieraugen. III. Mitteilung. Der Glaskörper. S. 10

Schrader, K. E., Morphologie und Pathogenese der experimentellen Xylose-Cataract. S. 422

Schultze, B., G. Apponi und A. Nover, Autoradiographische Untersuchung mit H^3-Thymidin über die Desoxyribonucleinsäure-Neubildung in den Geweben des Rattenauges. S. 130

Silbereisen, D. s. Mackensen, G., und G. Kommerell. S. 170

Takáts, I. s. Boros, B. S. 382

Thieme, W. s. Lehnert, W. S. 303

Tiburtius, H., und E. Krokowski, Über Versuche, die Entstehung der Röntgenkatarakt des Kaninchens auf cellulartherapeutischem Wege zu beeinflussen. S. 527

Trichtel, F., Histologische Untersuchungen von experimentellen Iontophoreseschädigungen des Kaninchenauges. S. 145

— G. Papapanos und R. Papapanu, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Verweildauer von lokal und parenteral zugeführten Hydrocortison in der Vorderkammer des Kaninchens. S. 139

— s. Papapanos, G., und R. Papapanu. S. 493

Valu, L., und S. Kalapos, Die argyrophilen Fasern des gesunden Corpus ciliare. S. 226

Vancea, P., G. Barbu, P. P. Vancea und P. Cernea, Das Auge und die Kranio-faciale Dysostosis. S. 358

Vancea, P. P. s. Vancea, P., G. Barbu und P. Cernea. S. 358

Vogels, W. s. Mackensen, G., G. K. von Noorden und A. Rommel. S. 244

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deckblatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN/NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verl
Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germa